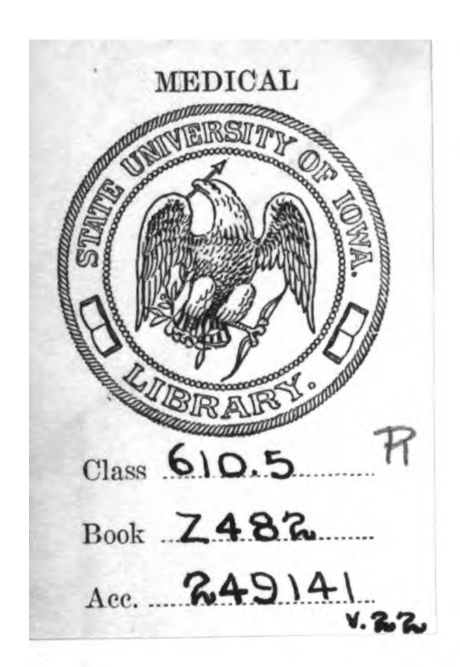









UNIVERSITY OF IOWA
3 1858 045 679 895

ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

H. E. HERING (CÖLN), F. KRAUS (BERLIN),
R. PALTAUF (WIEN), J. POHL (BRESLAU).

ZWEIUNDZWANZIGSTER BAND.
MIT 1 TAFEL, 33 ABBILDUNGEN UND 60 KURVEN IM TEXT.

BERLIN 1921.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Inhalt.

(Heft 1: Ausgegeben am 28. April 1921.)

Seite

I. Zur Methodik der Prüfung von Herzmitteln. Von Prof. Dr. med. Arnold Holste 1

II. Der Einfluss des Lichtes auf das Blut. Von Doz. Dr. E. Aschenheim, Oberarzt, und Dr. S. Meyer, Assistentin der akademischen Kinderklinik in Düsseldorf 22

III. Der Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die Adrenalinblutdruckkurve. Zugleich ein Beitrag zur Erklärung des Wirkungsmechanismus des autonomen und sympathischen Nervensystems. Von Dr. Kurt Dresel, Assistenten der II. med. Univ.-Klinik der Charité in Berlin. (Mit 19 Kurven im Text.) 34

IV. Die Wirkung von deazetyliertem Helleborein auf das Froschherz. Von Prof. Dr. med. Ernst Frey, Assistenten am pharmakol. Institut der Universität Marburg. (Mit 3 Kurven im Text.) 54

V. Ueber das Verhalten des Chinins im menschlichen Organismus. Von Dr. Karl Retzlaff, Assistenten der II. med. Univ.-Klinik d. Charité in Berlin. (Mit 1 Abbildung im Text.) 65

VI. Das Verhalten der Wärmeproduktion bei Diabetes mellitus. Von Dr. W. Arnoldi und Dr. E. Kratter. (Mit 2 Kurven im Text.) . 92

VII. Zur Morphologie und Topographie der Hautkapillaren. Von Privatdozent Dr. E. Weiss und Dr. Meta Holland, Assistenten der med. Klinik und Nervenklinik Tübingen. (Mit 17 Abbildungen im Text.) 108

(Heft 2 u. 3: Ausgegeben am 17. September 1921.)

VIII. Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Thoraxform und Gesamtorganisation. Von Dr. Max Berliner 135

IX. Untersuchungen über den Habitus der Zwerge. Von Dr. Max Berliner. (Mit 8 Abbildungen im Text.) 152

X. Anaphylaxieversuche am überlebenden Darm. Von H. Schlecht und W. Weiland. (Mit 11 Kurven im Text.) 170

XI. Beiträge zur Erklärung der Wirkung der bei Diabetes mellitus gebräuchlichen Mehltage und deren praktische Konsequenzen. Von Dr. Nikolaus Róth, Adjunkt der III. med. Klinik in Budapest. (Mit 8 Kurven im Text.) 179

XII. Das postmortale Auskultationsphänomen. Von Dr. Friedrich Haberlandt, Berlin. 198

XIII. Ueber die Wirkung des Sonnenlichtes auf Malariaparasiten. Von cand. med. Rudolf Reitler. (Hierzu Tafel I.) 206

XIV. Ueber die physiologischen Wirkungen des Nitroisobutylglyzerins. Von cand. med. Hedwig Potrz. (Mit 1 Abbildung im Text.) . . . 224

Seite

XV. Klinische und experimentelle Untersuchungen über Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse bei Tuberkulose. Von Dr. Arthur Mayer . . 235

XVI. Untersuchungen über die normalen Herztöne und ihre Beziehungen zum Elektrokardiogramm. Von Dr. Leo Kanner. (Mit 1 Kurve im Text.) 244

XVII. Akute gelbe Leberatrophie im Kindesalter. Von Hans Müller, Assistenzarzt am Auguste-Viktoria-Krankenhaus zu Berlin-Schöneberg 249

XVIII. Ueber intravenöse Injektionen hoher Dosen von Natrium nucleinicum beim Menschen. Von Dr. W. Jacobi, Assistenzarzt der psychiatrischen Universitätsklinik zu Jena. (Mit 4 Kurven im Text.) . . . 266

XIX. Zur Methodik der Rest-N-Bestimmung in den Geweben und die Bedeutung derselben für die Klinik. Von Dr. med. et phil. Erwin Becher, Assistenten der med. Klinik in Halle 276

XX. Die Wirkung intensiver Röntgenbestrahlung auf den Darm und ihre Folgeerscheinungen. (Experimentelle Untersuchungen.) Von Ernst Keller. (Mit 10 Kurven im Text.) 284

XXI. Zur Analyse des Arsenwasserstoffes im Blute. Von R. Meissner . 310

XXII. Körperhöhlenbehandlung mit pharmakologisch wirksamen Gasen. Ueber die Wirkung des Ozons auf pathogene Keime, normale Schleimhäute und seröse Häute. Von Hans Kleinmann. (Mit 4 Abbildungen und 2 Kurven im Text.) 323

XXIII. Der Habitus asthenicus in seinen Beziehungen zu den Brustorganen. Von Privatdozent Dr. Walter Koch. (Mit 2 Abbildungen im Text.) 361

XXIV. Fragen zur Pathologie des menschlichen Oedems. Von Privatdozent Dr. G. Haas 375



I.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena
(Vorstand: Prof. Dr. H. Kionka).

Zur Methodik der Prüfung von Herzmitteln.

Von

Prof. Dr. med. **Arnold Holste.**

Zur Vermeidung von Unsicherheiten und Misserfolgen in der Digitalistherapie ist es bekanntlich erforderlich, dass sowohl die zu verwendenden Blätter, wie die fertigen Präparate auf einen bestimmten Wirkungswert eingestellt werden. Die zu diesem Zwecke angegebenen Verfahren benutzen Warmblüter und Frösche als Testobjekte[1], [2]. Zur Einstellung und Kontrolle der Handelspräparate wird ausschliesslich das in situ befindliche oder isolierte Froschherz[3]) verwandt. Es ist zweifellos, dass man sowohl mit Hilfe der Ganzfroschmethode, wie mit derjenigen des isolierten Froschherzens zum Ziele gelangen und brauchbare Resultate erhalten kann. An anderer Stelle ist hervorgehoben, dass es aus wissenschaftlichen Gründen nicht zu empfehlen ist, absolute, z. B. in sogenannten Froscheinheiten[4]) auszudrückende Werte zu berechnen, weil alle physiologischen Reaktionen von biologischen Vorbedingungen abhängen, welche mehr oder weniger grossen Schwankungen unterworfen sind. Infolgedessen müssen diejenigen Methoden als einwandsfreier bezeichnet werden, welche Korrelationswerte schaffen. Man hat sich dahingehend geeinigt, die Zeit, welche vom Beginn der Giftwirkung bis zum Ventrikelstillstand verstreicht, als Vergleichsobjekt zu benutzen. Dieser Moment kann unter Umständen nur ein kurz dauernder sein, indem unter Ausschaltung der Hemmungsvorrichtungen oder auf mechanischem Wege, durch Steigerung des endokardialen Flüssigkeitsdruckes die Diastole wieder eintritt und das Herz weiter zu schlagen vermag[5]). Die Froschherzmethode muss demnach bevorzugt werden, welche den Eintritt der Giftwirkung und des Ventrikelstillstandes am sichersten erkennen lässt. Die Beobachtung des durch Fensterschnitt freigelegten Froschherzens in situ gestattet die Fixierung des Versuchsschlusses genau so gut wie dies beim isolierten Herzen möglich ist. Dagegen unterscheiden sich die beiden Verfahren dadurch, dass die Ganzfroschmethode nicht erlaubt, den Beginn der

---

1) Edmunds and Hale, Hygienic Laboratory. Bulletin 48. Washington 1909.
2) Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 307, 308.
3) Holste, Diese Zeitschr. 1914. Bd. 15. S. 385, 386.
4) Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 309.
5) Derselbe, Grundriss d. Pharm. 1913. S. 306.



Giftwirkung am Herzen genau zu bestimmen. Sie kann daher nur mit der Zeit rechnen, welche von der stattgefundenen Lymphsackinjektion bis zum Ventrikelstillstande verstreicht. Da diese aber aus mehreren, gleich zu besprechenden Gründen grossen Schwankungen unterworfen ist, können brauchbare Resultate nur dadurch erhalten werden, dass die zu prüfende Substanz an einer grossen Reihe von Fröschen gleichzeitig untersucht und aus den gefundenen Minutenziffern Mittelwerte berechnet werden. Abgesehen davon, dass die schnell hintereinander vorzunehmenden Einspritzungen und die Beobachtung einer solch grossen Reihe von Tieren technisch Schwierigkeiten bereitet, geben mehrere physiologische Umstände zu Fehlern Veranlassung. Die Bedeutung der Jahreszeit, des Geschlechts, Gewichts, der Spezies und der Temperatur, bei welcher die Frösche gehalten und vorbereitet werden, ist anderenorts[1], [2]) ausreichend besprochen worden. Alle Untersucher sind darüber einig, dass zur Vornahme der einschlägigen Experimente am Froschherzen sich männliche Temporarien[3]), [4]) am besten eignen; allerdings gelangt die Ganzfroschmethode vielfach auch an Eskulenten zur Ausführung. Die Resorptionsvorgänge schwanken bei Temporarien und Eskulenten erheblich, zeigen aber auch nicht unbedeutende Unterschiede bei gleichgewichtigen Fröschen derselben Art, selbst wenn sie in übereinstimmender Weise vorbereitet und gehalten sind. So erklären sich die Verschiedenheiten der Latenzzeit, d. h. des Intervalls, welches zwischen der Injektion und der beginnenden Herzwirkung liegt, und die eben hervorgehobene Notwendigkeit, bei der Benutzung der Ganzfroschmethode eine grosse Anzahl von Fröschen für einen Versuch zu opfern, um brauchbare Mittelwerte zu erhalten. Im Gegensatz dazu erlaubt das Verfahren des isolierten Herzens, welches in einen künstlichen Kreislauf eingeschaltet ist, die genaue Bestimmung des Augenblicks der beginnenden Giftwirkung. Die Fehlerquellen der Injektionsmethode sind zwar von mehreren Autoren hervorgehoben, verdienen aber eingehender experimentell untersucht zu werden[5]); zu diesem Zwecke ist es erforderlich, die biologischen Vorgänge bei der Resorption und die dadurch bedingte Verschiedenheit der Latenzzeit klarzustellen.

Meine Untersuchungen verfolgen zwei Ziele. Zunächst ist durch Parallelversuche mit der Ganzfroschmethode und derjenigen des isolierten Herzens beabsichtigt worden, eine wenn auch nur annähernd richtige Vorstellung zu erhalten von dem den Ventrikelstillstand bedingenden Anteil und demjenigen Reste gleicher Mengen desselben Herzgiftes, welcher bei dem ersteren Verfahren zur Erzielung des kritischen Herzeffektes nicht erforderlich gewesen und entweder überhaupt nicht zur Resorption gekommen, oder im Organismus verloren gegangen ist. Die den Eintritt

1) Focke, Arch. d. Pharmaz. 1907. Bd. 245. S. 646.

2) Weis, Pharmaz. Praxis. 1912. H. 7—9. S. 2.

3) Focke, Diese Zeitschr. 1913. Bd. 14. S. 302.

4) Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 311.

5) Die der Arbeit zu Grunde liegenden Untersuchungen sind im Wintersemester 1918/1919 ausgeführt; die Veröffentlichung konnte erst zwei Jahre später erfolgen. Das Manuskript ist der Schriftleitung am 29. Oktober 1920 eingesandt.

des Ventrikelstillstandes am isolierten Herzen verursachende Giftquantität erlaubt eine Schätzung des bei der Injektionsmethode benötigten Ueberschusses. Die Verwendung gleicher Giftmengen leidet aber unter der grossen Unrichtigkeit, dass sie auf die Giftkonzentration in der Nährflüssigkeit, bzw. dem Blute des Frosches keine Rücksicht nimmt. Trotzdem sind orientierende Versuche mit denselben Dosen von Strophanthin und Digitalein ausgeführt. Um aber vergleichbare Werte zu erhalten, ist es notwendig, beiderseits mit ein und derselben Giftkonzentration zu arbeiten. Zu diesem Zwecke muss die Blutmenge eines Frosches im Verhältnis zu seinem Körpergewicht berechnet werden.

Der zweite Weg, welchen ich bei meinen Experimenten beschritten habe, um über die Vorgänge bei der Resorption Aufschluss zu erhalten, war der Versuch, den nach Eintritt des Ventrikelstillstandes zurückgebliebenen Giftrest wieder zu gewinnen und seine Grösse durch die nach intravenöser Injektion bei einem zweiten Frosch eintretende Herzwirkung festzustellen.

Die Vorbereitung des Versuchsmaterials ist in folgender Weise geschehen. Im September gefangene männliche Temporarien von annähernd gleichem Gewichte sind abends in das Laboratorium gestellt und am nächsten Morgen benutzt worden. Die Temperatur des Wassers in dem Froschbehälter wurde auf 19° C gehalten. Von den Ganzfroschmethoden ist nicht die sogenannte „zeitlose“, auf Ermittlung der Dosis letalis minima beruhende, sondern die Einstundenmethode gewählt, durch welche die kleinste, Ventrikelstillstand verursachende, aber noch entgiftbare Gabe bestimmt wird. Im Gegensatz zu anderen Autoren[1]), gewann ich die nicht alleinstehende[2]) Ueberzeugung, dass Muskelbewegungen der Versuchstiere die Resorption beschleunigen. Deshalb habe ich die Frösche nach vorgenommener Injektion in den Rückenlymphsack zunächst eine bestimmte Zeit unter einer Glasglocke in hockender Stellung sitzen, bzw. sich bewegen lassen und erst nach Ablauf dieser Frist die Fesselung in Rückenlage zwecks Ausführung des Fensterschnittes vorgenommen. Die in den Lymphsack ohne Muskelverletzung einzuspritzende Flüssigkeitsmenge, welche das betreffende Herzgift in Lösung enthielt, betrug $^1/_2$ ccm; das gleiche Quantum wurde den 50 ccm Blutnährflüssigkeit des künstlichen Kreislaufs zugesetzt. Die Parallelversuche sind mit der von mir beschriebenen[3]) Methode des isolierten Herzens ausgeführt.

Zunächst habe ich danach getrachtet, eine Vorstellung zu gewinnen von dem Mehrbetrag an Gift, welcher erforderlich ist, um bei der Ganzfroschmethode ungefähr dieselben Stillstandszeiten zu erzielen, wie am isolierten Herzen. Die bei dem Injektionsverfahren benötigte Giftmenge abzüglich der zum gleichzeitigen Ventrikelstillstand beim isolierten Herzen erforderlichen Dosis stellt annähernd das Giftquantum dar, welches zur Erzielung des Endeffekts nicht nötig ist und bei den Resorptionsvorgängen auf irgend eine Weise ausgeschaltet wird. Der Valor eines Herz-

1) Gottlieb, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1918. Bd. 83. S. 141.
2) Paranjpé, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1919. Bd. 85. S. 115.
3) Holste, Diese Zeitschr. 1914. Bd. 15. S. 385.



mittels wird durch die Zeit bestimmt, welche von der stattgefundenen Vergiftung bis zum Ventrikelstillstand verstreicht. Dieser Minutenwert ist nicht proportional der absoluten Giftmenge[1], [2], sondern der Giftkonzentration[3]). Letztere ist bei der Ganzfroschmethode von den Resorptions- und den nebenherlaufenden Entgiftungsvorgängen abhängig, während bei dem Verfahren mit dem isolierten Herzen in der Durchströmungsflüssigkeit nach Zusetzung des Giftes die gewünschte Konzentration sofort eintritt. Die Froschherzen sind nicht jederzeit übereinstimmend giftempfänglich, sondern unter Einwirkung der eingangs beschriebenen Umstände verschieden widerstandsfähig[4]); deshalb muss die zu prüfende Substanz wie das Vergleichsobjekt gleichzeitig eingestellt werden, weil das letztere aus den angegebenen Gründen keinen unveränderlichen Wert darstellen kann. Die nachstehenden Versuche mit g-Strophanthin sind am isolierten und in situ befindlichen Herzen mit gleichen Giftmengen ausgeführt und lassen eine Differenz von 2,3 Minuten im Durchschnitt zu Gunsten des ersteren Verfahrens erkennen, obwohl die bei der Ganzfroschmethode verwandte Giftdosis auf die Blutquantität berechnet, wie ich unten klarlegen werde, das Zwanzigfache beträgt. Es ist damit erwiesen, dass nur ein kleiner Teil der Gabe zur Erreichung des Effekts erforderlich ist, während der grössere Rest ohne Einfluss bleibt, also nicht die absolute Giftmenge die Zeit des Stillstandes bestimmt, sondern lediglich die Konzentration in Frage kommt.

Tabelle I. Strophanthin. crist. Thoms.

Zahl der Versuche	Herz isoliert					Zahl der Versuche	Herz in situ R.-L.				
	Temp. in ° C.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt		Temp. in ° C.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt
1.	—	33,5	2	7 S.	—	1.	—	35,0	2	9,25 S.	—
2.	Z. 19	31,8	2	5,75 „	—	2.	Z. 18,5	40,0	2	15,5 „	—
3.	W. 19	33,5	2	5 „	—	3.	—	23,7	2	7,25 „	—
4.	—	27,5	2	6,75 „	6,6	4.	W. 19	28,7	2	7 „	8,9
5.	—	26,7	2	8 „	—	5.	—	32,0	2	7,5 „	—
6.	—	45,0	2	8 „	—	6.	—	26,0	2	10 „	—
7.	—	31,0	2	6 „	—	7.	—	19,0	2	7 „	—
8.	—	27,0	2	6 „	—	8.	—	21,0	2	7,5 „	—

Bislang wenig beobachtet ist der Umstand, dass die Resorptionsverhältnisse auch durch die Stelle der Injektion bedingte Differenzen zeigen. Dieselbe Dosis von 5 mg g-Strophanthin verursacht trotz gleicher Zimmer- und Wassertemperatur verschiedene Stillstandszeiten, wenn die Einspritzungen nicht in die gleichnamigen Lymphsäcke erfolgen. Die Bedingungen der Aufnahme im Brustlymphsack (Br.-L.) müssen ausserordentlich viel günstiger sein als die des Rückenlymphsackes (R.-L.),

1) **Grünwald**, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 68. S. 242.
2) v. **Weizsäcker**, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1913. Bd. 72. S. 353.
3) **Holste**, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 70. S. 435.
4) **Schmiedeberg**, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 322.

weil der systolische Stillstand in dem ersteren Falle in der Hälfte der Zeit erfolgte.

Tabelle II. Strophanthin. crist. Thoms.

Zahl der Versuche	Herz in situ R.-L.					Zahl der Versuche	Herz in situ Br.-L.				
	Temp. in ° C.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt		Temp. in ° C.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt
1.	Z. 24	28	5	8 S.	8	1.	Z. 24	22,5	5	3,25 S.	4,37
2.	W. 20	32,5	5	8 „	—	2.	W. 20	25,5	5	5,5 „	—

Die Bedeutung der gleichen Beschaffenheit des Froschmaterials, seiner Vorbereitung und der Temperaturen erhellt aus den nachstehenden Versuchen, bei welchen Tiere anderen Fanges direkt aus dem Ranarium entnommen und bei höherer Zimmertemperatur, dagegen niedererer Wassertemperatur verwandt wurden. Der Ventrikelstillstand erfolgte bei 5 mg nach 24 Minuten und bei der doppelten Giftmenge nach 18 Minuten, während die zum Vergleich herangezogenen Versuche mit 2 mg (Tabelle I) den Ventrikelstillstand in 8,9 Minuten verursachten.

Tabelle III. Strophanthin. crist. Thom's.

Zahl der Versuche	Herz in situ R.-L.					Zahl der Versuche	Herz in situ R.-L.				
	Temp. in ° C.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt		Temp. in ° C.	Körpergewicht in g	Giftmenge in cg	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt
1.	Z. 25	25	5	24 S.	24	1.	Z. 25	35	1	18 S.	18
2.	W. 17	27	5	24 „	—	2.	W. 17	39	1	18 „	—

Wie gross die bei der Ganzfroschmethode in dem Lymphsack zurückbleibende, bzw. zum Eintritt des Ventrikelstillstandes nicht erforderliche Giftmenge ist, vermag man noch besser als durch die bislang beschriebenen lediglich orientierenden Untersuchungen aus nachstehender Zusammenstellung abzuschätzen. Zunächst sind des Vergleichs wegen noch einmal dieselben Gaben, nämlich 0,3 mg Digitalein-Merck beiderseits verwandt worden. Es erfolgte der Ventrikelstillstand beim isolierten Herzen bei 11,75 und in situ bei 16,1 Minuten, obwohl die bei dem Ganzfrosch injizierte Giftdosis im Verhältnis zur Blutmenge mehr als zehnmal so gross war, wie die des künstlichen Kreislaufs.

Tabelle IV. Digitalein Merck.

Zahl der Versuche	Herz isoliert					Zahl der Versuche	Herz in situ R.-L.				
	Temp. in ° C.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt		Temp. in ° C.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt
1.	Z. 19	43	0,3	11,75 S.	—	1.	—	43	0,3	17 S.	—
2.	W. 19	44	0,3	11,75 „	11,75	2.	Z. 19	43	0,3	14,5 „	16,1
3.	—	43	0.3	11,75 „	—	3.	W. 19	44	0,3	13,5 „	—
						4.	—	49	0,3	19,5 „	—



Deutlicher erscheint das Missverhältniss zwischen dem am Herzen zur Wirkung gelangenden Anteil und dem Reste der injizierten Giftdosis, wenn man dieselben Parallelversuche mit gleicher Giftkonzentration ausführt und die erhaltenen Resultate einander gegenüberstellt. Die obige Giftmenge von 0,3 mg Digitalein-Merck ist in der nachstehenden Versuchsreihe der Berechnung zu Grunde gelegt. Bei allen bisherigen Experimenten beträgt die Menge der Blutnährlösung im Williams-schen Apparate 50 ccm, so dass 0,006 mg Digitalein-Merck in 1 ccm Flüssigkeit enthalten sind. Nach der Welcker-Heidenhain'schen Methode ist festgestellt worden[1], [2], dass die relative Blutmenge des Frosches $^1/_{13}$ des Körpergewichts ausmacht; bei meinen Untersuchungen habe ich aber eine höhere Prozentziffer, nämlich $^1/_{10}$ angenommen. Demnach ist die für die Ganzfroschmethode auf Grund der mit dem isolierten Herzen ermittelten Werte als erforderlich zum Ventrikelstillstand berechnete Giftmenge grösser, als sie in Wirklichkeit sein dürfte, die Resultate der Untersuchung also überzeugender. Um die Verhältnisse auch hinsichtlich der Zirkulationsflüssigkeit möglichst ähnlich zu machen, ist die Menge der letzteren für diesen Fall im Williams'schen Apparate von 50 auf 20 ccm reduziert; eine weitere Herabsetzung der Durchströmungsflüssigkeit gestattet die Apparatur nicht.

Tabelle V. Digitalein Merck.

Zahl der Versuche	Herz isoliert, 1 ccm = 0,006 mg					Zahl der Versuche	Herz in situ R.-L.				
	Temp. in °C.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt		Temp. in °C.	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt
1.	—	43	0,12	12,5 S.	10,75 (1 fach)	1.	—	43	0,026	K	— 1 fach
2.	Z. 19	42	0,12	9 „		2.	—	38	0,05	K	— 2 fach
3.	—	38	0,24	9 „	8,8 (2 fach)	3.	—	47	0,08	42,5 S.	42,5 3 fach
4.	W. 19	37,5	0,24	8 „		4.	—	42	0,28	7,25 „	15,4 (10 fach)
5.	—	39	0,24	9 „		5.	Z. 19	48	0,28	11 „	
6.	—	42	0,24	9 „		6.	—	48	0,28	28 „	
						7.	—	44	0,32	13,75 „	11,4 (13 fach)
						8.	W. 19	43	0,32	11 „	
						9.	—	44	0,32	9,5 „	
						10.	—	40	0,36	10 „	8,56 (15 fach)
						11.	—	37	0,36	8 „	
						12.	—	37	0,36	6,25 „	
						13.	—	42	0,36	10 „	

Mit „einfach“ bezeichnet ist die Konzentration von 0,006 mg Digitalein-Merck auf 1 ccm Nährflüssigkeit; in den 20 ccm Blutmischung des Williams'schen Apparats müssen demnach 0,12 mg enthalten sein. Die korrespondierenden Dosen bei den Herzen in situ ergeben sich durch Berechnung eines Zehntels vom Froschgewicht auf Grund der vorstehenden Ausführungen. Aus der Tabelle geht hervor, dass bei den Ganzfroschversuchen die dreizehnfache Giftmenge den Ventrikelstillstand in noch nicht einmal derselben Zeit hervorruft, wie die einfache bei der

1) **Keilson, Dissertation. Königsberg 1898.**

2) **Stübel, Arch. f. d. ges. Physiologie. 1910. Bd. 135. S. 19.**

Williams'schen Methode und die fünfzehnfache Dosis dieselben Werte erzielt, wie die zweifache am isolierten Herzen. Im ersteren Falle sind also $^{12}/_{13}$ und im letzteren $^{13}/_{15}$ der injizierten Giftdosis für das Zustandekommen des Ventrikelstillstandes nicht erforderlich gewesen und entweder bei der Aufnahme im Lymphsack zurückgeblieben, oder auf dem Wege zum Herzen irgendwie ausgeschaltet worden.

Die Versuche zur Bestimmung des im Lymphsack zurückgebliebenen Giftrestes sind mit der Absicht ausgeführt, einen näheren Einblick in die biologischen Vorgänge zu gewinnen, welche sich im Körper des Frosches abspielen, bis die zum Ventrikelstillstand erforderliche Giftkonzentration im Blute erreicht wird. Aus den obigen Ergebnissen geht hervor, dass bei der Ganzfroschmethode eine relativ grosse Menge des injizierten Giftes zur Hervorrufung des Ventrikelstillstandes nicht erforderlich ist, letzterer vielmehr bedeutend eher als die Resorption der Gesamtdosis eintritt. Der kritische Moment wird also in erster Linie durch die Giftkonzentration bedingt und kommt zustande, sobald diese ihre erforderliche Höhe erreicht hat. So wird es verständlich, dass bei der Injektionsmethode mehr als das Dreizehnfache derjenigen Dosis erforderlich ist, welche am isolierten Herzen die gleiche Erscheinung hervorruft. Die qualitativen und quantitativen Verschiedenheiten der Resorption sind einerseits von der chemisch-physikalischen Beschaffenheit des zu prüfenden Mittels, andererseits von biologischen Momenten abhängig. Durch die Vorgänge bei der Aufnahme und Entgiftung wird auch die Zeit des Eintritts der nötigen Giftkonzentration bestimmt, so dass der Vergleich zweier Herzmittel hinsichtlich ihrer Wertigkeit auf Grund des mit der Ganzfroschmethode erhaltenen Valors nur bedingt möglich ist. Ein weniger aktives, aber leicht zu resorbierendes Präparat vermag den Ventrikelstillstand in kürzerer Zeit hervorzurufen als ein bedeutend stärkeres, dessen Aufsaugung langsamer erfolgt, so dass das erstere eine höhere Wirksamkeit vortäuschen kann. Um ein besseres Urteil über die zur Herzwirkung nicht erforderliche Giftmenge zu gewinnen, habe ich versucht, den nicht zur Resorption gelangten Rest durch Ausspülung des zur Einspritzung benutzten Lymphsackes zurückzugewinnen. Zur Ausführung dieser Giftrestversuche konnte aus technischen Gründen nur einer der Schenkellymphsäcke in Frage kommen; gewählt wurde der rechte femorale, weil der sub- und interfemorale sich als weniger geeignet erwiesen. Bei diesen Experimenten sind ebenfalls männliche Temporarien nach den erforderlichen Vorbereitungen, namentlich bezüglich der Temperatur benutzt, aber sofort auf das Froschbrett gebunden und sämtliche Manipulationen in dem gefesselten Zustande ausgeführt. So werden die Muskelbewegungen nach Möglichkeit ausgeschaltet, obwohl auch durch unruhiges Verhalten eines Versuchstieres während der Fesselung das Resultat beeinflusst werden kann. Nach Eintritt des Ventrikelstillstandes wurde das Brett mit dem Frosch senkrecht gestellt, der Schenkellymphsack durch eine Inguinal- und Knieligatur abgebunden und, wie auch die Einspritzung ausgeführt war, von oben her im ganzen mit 0,5 ccm Ringerlösung zweimal mit Hilfe einer Rekordspritze ausgewaschen. Die injizierte Giftlösung wird durch die in dem Lymphsack befindliche Lymphe verdünnt.



Diese besitzt hinsichtlich ihrer Menge beträchtliche Schwankungen; ausserdem besteht die Möglichkeit, dass die lokale Reizwirkung[1]) der Digitalinkörper eine Steigerung der serösen Transsudation bewirken kann. In allen Fällen, auch in denjenigen, wo das Quantum der wiedergewonnenen Spülflüssigkeit das der injizierten Giftlösung überstieg, ist nie mehr als 0,5 ccm langsam im Verlaufe einer Minute in die Bauchvene eines zweiten Frosches injiziert und der Ventrikelstillstand beobachtet; einige Male wurde der Ueberschuss einem dritten Frosche in gleicher Weise appliziert. Durch Standardisierung desselben Herzgiftes vermittels Bauchveneninjektion erhielt man die Vergleichszeiten und so die Möglichkeit, den im Lymphsack zurückgebliebenen Giftrest annähernd zu schätzen. Geprüft sind das Digipuratum, Digipan, Digitotal, ein frischbereitetes Digitalisinfus aus titrierten Blättern, das Cymarin, sowie Koffein; von den drei Digitalispräparaten und dem Cymarin ist der Inhalt der Handelsampullen verwandt. In allen Fällen wurde 0,5 ccm Flüssigkeitsmenge injiziert und das hieran fehlende Quantum der Giftlösung gegebenenfalls mit Aqua destillata ergänzt. Die Abkürzungen in den

Tabelle VI. Digipuratum.

Zahl der Versuche	Wertbestimmung: Bauchvene			
	Körpergewicht in g	Giftmenge in ccm	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt
1.	41,5	0,1	2,75 S.	2,62
2.	44	0,1	2,5 „	

Nachweis des Giftrestes.

Zahl der Versuche	Schenkellymphsack: Körpergewicht in g	Giftmenge in ccm	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt	Zahl der Versuche	Bauchvene: Körpergewicht in g	Spülflüssigkeit in ccm	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt
1.	34,5	0,1	33 S.	36	1.	35,5	0,5	K.	—
2.	36	0,1	39 „		2.	29	0,5	K.d.	—
3.	38	0,2	17 „		3a.	42	0,5	K.	—
	—	—	—	19	b.	36	0,35	K.P.	—
4.	33	0,2	21 „		4.	34,5	0,5	K.P.d.s.	—
5.	33	0,3	7,5 „		5.	35	0,5	K.P.s.	—
6.	30	0,3	15 „	12,3	6.	31	0,5	K.s.d.	—
7.	28	0,3	14,5 „		7.	28	0,5	K.s.d.	—
8.	28	0,4	5,5 „		8a.	26,5	0,5	10 S.	10
	—	—	—	7,25	b.	26	0,5	K.P.s.d.	—
9.	34	0,4	9 „		9a.	37,5	0,5	K.P.s.d.	—
	—	—	—	—	b.	34	0,5	K.P.s.d.	—
10.	33	0,5	7 „	9	10.	33	0,5	4 S.	
11.	29	0,5	11 „		11a.	33	0,5	4,5 „	7,25
	—	—	—	—	b.	29	0,5	6 „	

Zusammenfassung:

Herzreaktion positiv: a) stark 4, b) schwach 9 Versuche; negativ: 2 Versuche.



1) Holste, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1913. Bd. 73. S. 457.

Tabellen bedeuten: S = Stillstand in Systole, D = Stillstand in Diastole, K = kein Stillstand, P = Peristaltik, s = kurzfristige systolische, d = kurzfristige diastolische Stillstände; die veröffentlichten Versuche, auch der vorhergehenden Zusammenstellungen sind grösseren Reihen entnommen.

Schon bei der Giftmenge von 0,1 ccm, welche den Ventrikelstillstand in 36 Minuten veranlasste, verursachte die Spülflüssigkeit vorübergehende diastolische Stillstände, bei 0,2 ccm mit 19 Minuten wurden peristaltische Bewegungen, sowie kurzdauernde systolische und diastolische Ventrikelstillstände beobachtet. Der Rest von 0,3 ccm (Valor 12,3 Minuten) rief auch noch keinen dauernden Stillstand bei intravenöser Injektion hervor, aber doch das Auftreten stärkerer Peristaltik, sowie systolischer und diastolischer kurzfristiger Stillstände. Dagegen bewirkte der aus dem Schenkellymphsack wiedergewonnene Teil von 0,4 ccm Digipuratum (7,25 Minuten) bei der Bauchveneninjektion in einem Falle in 10 Minuten systolischen Stillstand, in den anderen Peristaltik mit systolischen und diastolischen Pausen. Bei dem ersten Versuche mit 0,4 ccm betrug die Spülflüssigkeit 1 ccm; von dieser wurde je 0,5 ccm den mit 8a und b bezeichneten Fröschen in die Bauchvene injiziert. Obwohl beide Versuchstiere gleiches Körpergewicht besassen, war die Reaktion doch eine verschiedene. In dem ersteren Falle erfolgte der Ventrikelstillstand in 10 Minuten, während bei dem anderen ein solcher nicht eintrat, wohl aber peristaltische Bewegungen, sowie systolische und diastolische vorübergehende Stillstände beobachtet wurden. Bei dem zweiten Versuche mit 0,4 ccm sind 1,1 ccm Waschflüssigkeit erhalten, wovon je die Hälfte den mit 9a und b bezeichneten Fröschen intravenös gegeben wurde. Auch hier kamen peristaltische Bewegungen, sowie zeitweise systolische und diastolische Stillstände zur Beobachtung. Werden 0,5 ccm Digipuratum in den Schenkellymphsack eingespritzt, so erfolgt nach der intravenösen Injektion der Spülflüssigkeit der Ventrikelstillstand in 7,25 Minuten. Dieser Valor ist fünfmal so gross, wie der von 0,1 ccm bei Lymphsackinjektion. In dem zweiten Falle der Versuchsreihe mit 0,5 ccm betrug die Spülflüssigkeit ebenfalls 1,1 ccm, welche je zur Hälfte den mit 11a und b bezeichneten Fröschen intravenös gegeben wurde; beide Tiere reagierten mit verschiedenen Stillstandszeiten. Es war also bei den vier Doppelversuchen (Nr. 3, 8, 9, 11) eine grössere Flüssigkeitsmenge, als injiziert worden ist, in dem Schenkellymphsack vorhanden. Da nun aber die Stillstandszeiten bei der Giftrestbestimmung von 10 bzw. 7,25 Minuten den fünften bzw. dritten Teil des bei der Bauchveneninjektion mit 0,1 ccm erzielten Valors ausmachen, muss angenommen werden, dass die bei der Auswaschung gewonnene Flüssigkeitsmenge zumeist aus Lymphe oder serösem Transsudate besteht und erheblich weniger als 0,1 ccm vom Digipuratum im Schenkellymphsack unresorbiert zurückgeblieben ist. Bei den Lymphsackinjektionen mit 0,4 ccm beträgt der Valor 7,25 Minuten, bei 0,5 ccm aber nur 9 Minuten, eine überraschende Tatsache, welche sich aus der verschiedenen Intensität der Resorptions- und Entgiftungsvorgänge erklärt und die Voraussetzung mancher Autoren von der umgekehrten Proportionalität zwischen Giftmenge und Zeit als irrtümlich beweist. Das Gesamtergebnis der



Bauchvenenversuche sind vier stark positive, d. h. solche, bei welchen mit der Spülflüssigkeit Ventrikelstillstand erzielt wurde; neun schwach positive, bei denen nur peristaltische Bewegungen, sowie kurz dauernde systolische und diastolische Stillstände eintraten. Zwei Versuche hatten ein negatives Resultat; es gelang also nicht, mit der Spülflüssigkeit irgend eine Herzreaktion zu erzielen.

Tabelle VII. Digipan.

Zahl der Versuche	Wertbestimmung: Bauchvene			
	Körpergewicht in g	Giftmenge in ccm	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt
1.	28,5	0,1	K	—
2.	34	0,25	9 S.	9
3.	28	0,25	9 „	

Nachweis des Giftrestes.

Zahl der Versuche	Schenkellymphsack				Zahl der Versuche	Bauchvene			
	Körpergewicht in g	Giftmenge in ccm	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt		Körpergewicht in g	Spülflüssigkeit in ccm	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt
1.	25	0,4	28 S.	18,75	1.	21	0,5	K.s.d.	—
2.	34	0,4	9,5 „		2.	35,5	0.5	K.P.s.	—
3.	27	0,5	21 „	17,3	3.	26	0,5	K.s.d.	—
4.	36	0,5	15 „		4.	36,5	0,5	K P.s.	—
5.	32	0 5	16 „		5.	35	0,5	K.P.d.	—
6.	43,5	0,75	27 „	20,1	6.	34	0.5	10 S.	10
7.	33	0,75	12,5 „		7.	34,5	0,5	11 „	
8.	33	0,75	21 „		8.	31	0,5	9 „	

Zusammenfassung:
Herzreaktion positiv: a) stark 3, b) schwach 5 Versuche; negativ: —.

Mit der Auswaschung von 0,4 und 0,5 ccm Digipan wurden kurzfristige systolische und diastolische Stillstände, sowie Peristaltik hervorgerufen. Die bei der Lymphsackinjektion erhaltenen Werte werden, wenn die eingespritzte Giftlösung eine bestimmte Höhe, in diesem Falle 0,5 ccm überschreitet, grösser, der Valor nimmt also scheinbar ab. Diese auffällige Erscheinung ist einmal so zu erklären, dass mit Zunahme des Quantums die Resorptionsbedingungen in dem kleinen femoralen Lymphsack sich ungünstig gestalten. Dies Missverhältnis zwischen Flüssigkeitsmenge und Rauminhalt muss meines Erachtens als besonders wichtig für die Methodik hervorgehoben werden; es spielt also nicht nur die Wahl des Lymphsackes eine grosse Rolle, sondern auch sein Füllungsgrad. Zweifellos liegt das Optimum bei der Verwendung von nicht mehr als 0,5 ccm[1]). Ausserdem gehört das Digipan zu denjenigen Digitalispräparaten, welche im Froschlymphsack relativ langsam aufgenommen

1) Gottlieb, Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 15. S. 818.



werden. Es bildet deshalb ein Beispiel für den eingangs erwähnten Fall, dass ein energisch und prompt wirkendes Herzmittel — als solches hat sich das Digipan mir bei meinen Versuchen stets gezeigt — infolge seiner schwereren Resorbierbarkeit im Froschlymphsack einen niedrigeren Valor zu besitzen scheint, als ein weniger aktives, aber schneller resorbierbares. Dieser Umstand lässt es begreiflich erscheinen, dass das Arbeiten mit kleinen Dosen bei der Ganzfroschmethode bedeutend grösseren Schwierigkeiten begegnet als beim isolierten Herzen. So wird es ferner verständlich, dass nach der Lymphsackinjektion von 0,75 ccm Digipan der Ventrikelstillstand in 20,1 Minuten, nach intravenöser Einspritzung der Spülflüssigkeit aber bereits in 10 Minuten eintrat, also der Giftrest den doppelten Valor besass und nur um eine Minute hinter dem Standardwerte von 0,25 ccm zurückblieb. In Uebereinstimmung damit steht auch das Endergebnis der acht Digipanversuche, indem drei stark und fünf schwach positiv ausfielen.

Tabelle VIII. Digitotal.

Zahl der Versuche	Wertbestimmung: Bauchvene			
	Körpergewicht in g	Giftmenge in ccm	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt
1.	42,5	0,05	K.d.	—
2.	28	0,05	K.d.	—
3.	22	0,065	5 S.	8,6
4.	31	0,065	4 "	
5.	33	0,065	6,5 "	
6.	34	0,065	19 "	
7.	34	0,065	5 "	
8.	30	0,065	12 "	
9.	25,5	0,1	4 "	4
10.	33,5	0,1	4 "	

Nachweis des Giftrestes.

Zahl der Versuche	Schenkellymphsack: Körpergewicht in g	Giftmenge in ccm	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt	Zahl der Versuche	Bauchvene: Körpergewicht in g	Spülflüssigkeit in ccm	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt
1.	30	0,1	K.	—	1.	29	0,5	K.P.	—
2.	35	0,1	K s.	—	2.	37	0,5	K.	—
3.	39,5	0,1	K.d.	—	3.	38,5	0,5	K.d.	—
4.	29	0,1	10 S.	15,7	4.	32	0,5	K.	—
5.	24	0,1	10 "		5.	25,5	0,5	K.	—
6.	26,5	0,1	27 "		6.	26	0,5	K.s.	—

Zusammenfassung:

Herzreaktion positiv: a) stark —, b) schwach 3 Versuche; negativ: 3 Versuche.

Das Digitotal hat sich bei der Einstellung als ein wirksames Herzmittel erwiesen, indem 0,065 ccm den Ventrikelstillstand in 8,6 und 0,1 ccm in 4 Minuten verursachten. Die beim Digipan hervorgehobene Tatsache, dass sehr wirksame Digitalispräparate infolge relativ schwerer Resorbier-



barkeit im Froschlymphsack einen geringen Valor zu besitzen scheinen, findet durch das Digitotal ihre Bestätigung. Die äusserst aktive Dosis von 0,1 ccm vermochte nach Schenkellymphsackinjektion nur in der Hälfte der Fälle systolischen Stillstand hervorzurufen, und zwar durchschnittlich in dem fast Vierfachen der Standardzeit, sonst aber nur Peristaltik, sowie vorübergehende systolische und diastolische Stillstände. Von den sechs Versuchen mit der Waschflüssigkeit ergab die Hälfte eine schwach positive Herzreaktion, die andere einen negativen Ausfall.

Tabelle IX. Digitalisinfus.

Zahl der Versuche	Wertbestimmung: Bauchvene			
	Körpergewicht in g	Giftmenge in ccm	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt
1.	22,5	0,1	K.P.s.	—
2.	24,5	0,2	5 S.	5
3.	26	0,5	3,25 „	3,25

Nachweis des Giftrestes.

Zahl der Versuche	Schenkellymphsack				Zahl der Versuche	Bauchvene			
	Körpergewicht in g	Giftmenge in ccm	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt		Körpergewicht in g	Spülflüssigkeit in ccm	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt
1.	29,5	0,5	K.P.s.	—	1.	30,5	0,5	K.P.	—
2.	29	0,5	K.P.d.	—	2.	22,5	0,5	K.s.	—
3.	29	0,5	K.P.s.d.	—	3.	33	0,5	K.s.d.	—
4.	39	0,75	20 S.		4.	39	0,5	K.P.	—
5.	42,5	0,75	33 „	28	5.	43,7	0,5	13 S.	13
6.	43	0,75	30 „		6.	48	0,5	K.P.s.d.	—
7.	26,5	0,75	29 „		7.	29	0,5	K.P.s.	—
8.	29	1,0	22 „		8.	29,5	0,5	K.P.s.d.	—
9.	22	1,0	30 „	27,3	9.	26,5	0,5	K.P.s.d.	—
10.	24	1,0	30 „		10.	22,5	0,5	5,5 S.	5,5

Zusammenfassung:

Herzreaktion positiv: a) stark 2, b) schwach 8 Versuche; negativ: —.

Ein Infus aus 0,5 g Folia Digitalis titrata wurde nach einer Digestion von 5 Minuten heiss filtriert, um eine nach Möglichkeit fremdkörperfreie Flüssigkeit zu erhalten. Nach Einspritzung von 0,5 ccm (Valor 3,25 Minuten) wurden nur Peristaltik, sowie vorübergehende systolische und diastolische Stillstände beobachtet; die gleichen Erscheinungen nach der intravenösen Einverleibung der Spülflüssigkeit. Erst nach 0,75 ccm trat der Ventrikelstillstand in 28 Minuten ein. Der Giftrest bewirkte in drei Fällen kurzfristige systolische und diastolische Stillstände mit Peristaltik, nur einmal Ventrikelstillstand bei 13 Minuten, also ungefähr in dem Drittel der Zeit des korrespondierenden Lymphsackversuches. Die Einverleibung von 1 ccm ist so ausgeführt, dass je die Hälfte in den rechten und linken femoralen Schenkellymphsack gebracht wurde. Die mit der

Spülflüssigkeit erzielten Resultate bestanden in Peristaltik mit Schnürfurchenbildung, sowie vorübergehenden systolischen und diastolischen Stillständen. Der dritte Versuch dieser Serie liefert wie der zweite mit 0,75 ccm einen Beitrag zu der beim Digipan erörterten Bedeutung der Flüssigkeitsmenge. Es gelang, ohne Ausspülung mit Ringerlösung 0,5 ccm Flüssigkeit zurückzugewinnen und den systolischen Ventrikelstillstand in 5,5 Minuten, also ungefähr dem sechsten Teile des entsprechenden Lymphsackversuchs hervorzurufen. In diesem Falle waren demnach die Resorptionsverhältnisse in den beiden femoralen Schenkellymphsäcken so ungünstig, dass ungefähr 0,2 ccm des Infuses (Valor 5 Minuten) wiedergewonnen werden konnten. Die Herzreaktion mit dem Giftrest verlief in zwei Fällen stark und in allen anderen schwach positiv; es waren also immer physiologisch nachweisbare Mengen des Infuses im Lymphsack zurückgeblieben. Die in dem Blätteraufguss enthaltenen kolloiden Pflanzenbestandteile sind die Ursache der verzögerten Aufnahme.

Tabelle X. Cymarin.

Zahl der Versuche	Wertbestimmung: Bauchvene				Zahl der Versuche	Wertbestimmung: Bauchvene			
	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt		Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt
1.	38	0,0025	K.	—	8.	25	0,0125	4,5 S.	5,94
2.	41	0,005	K.P.d.	—	9.	26	0,0125	6,25 „	
3.	31,5	0,005	K.d.	—	10.	28	0,0125	7,25 „	
4.	32	0,005	K.d.	—	11.	32	0,0125	5,75 „	
5.	29	0,005	K.d.	—	12.	31	0,025	4,25 „	4,12
6.	30	0,0075	6,5 S.	7,7	13.	28,5	0,025	4 „	
7.	33	0,0075	9 „		14.	33	0,05	4,5 „	4,5

Nachweis des Giftrestes.

Zahl der Versuche	Schenkellymphsack				Zahl der Versuche	Bauchvene			
	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt		Körpergewicht in g	Spülflüssigkeit in ccm	Zeit d. V.-Stillstandes in Min.	Dieselbe im Durchschnitt
1.	30	0,04	6 S.	21,8	1.	50	0,5	K.	—
2.	21	0,04	27 „		2.	52	0,5	K.	—
3.	30	0,04	35 „		3.	42	0,5	K.	—
4.	19,5	0,04	19 „		4.	30	0,5	K.	—
5.	37	0,2	5 „	5	5.	38	0,5	K.d.	—
6.	37	0,2	3 „		6.	36	0,5	5 S.	9,5
7.	26	0,2	4 „		7.	37	0,5	22 „	
8.	34,5	0,2	5 „		8.	42	0,5	K.d.	
9.	43,5	0,2	8 „		9.	44	0,5	3 S.	
10.	40	0,2	5 „		10.	40	0,5	8 „	
11.	32	0,2	5 „		11.	32	0,5	K.P.	—

Zusammenfassung:

Herzreaktion positiv: a) stark 4, b) schwach 3 Versuche; negativ: 4 Versuche.

Alle bisher beschriebenen Versuche sind mit Handelspräparaten, bzw. einem frischbereiteten Blätteraufguss der Digitalis ausgeführt und lassen



in vieler Hinsicht grosse Unterschiede erkennen. Abgesehen von den biologischen Faktoren, spielen die von der Herstellungsweise der einzelnen Fabrikate bedingte mehr oder weniger reine Beschaffenheit der wirksamen Prinzipien, sowie die chemischen Bestandteile des Vehikels bei den Vorgängen der Aufnahme und dem Zustandekommen der Wirkung eine grosse Rolle. Deshalb musste es von besonderem Interesse sein, die einschlägigen Fragen an einem wirksamen Herzmittel zu studieren, welches einen einheitlichen Körper darstellt und im Gegensatz zu den aktiven Bestandteilen der Digitalis kein Glykosid ist, nämlich dem Cymarin. Der Valor von 0,025 mg und 0,05 mg mit 4,12 bzw. 4,5 Minuten beweist wiederum die Unrichtigkeit der Auffassung von der umgekehrten Proportionalität zwischen Giftmenge und Stillstandszeit. Die Dosis von 0,04 mg, welche schätzungsweise in 4,5 Minuten bei direkter Bauchveneneinspritzung den Ventrikelstillstand verursacht, vermag dies bei der Lymphsackinjektion erst nach 21,8 Minuten. Mit Hilfe der Spülflüssigkeit gelang es nicht, den kritischen Moment zu erzielen. Die fünffache Menge des Giftes stellt nach Lymphsackinjektion den Ventrikel in 5 Minuten still, entspricht also in ihrem Valor ungefähr der Dosis von 0,0125 mg. Der Giftrest rief in drei Fällen diastolische Pausen und Peristaltik hervor; bei den vier anderen Versuchen aber trat der Ventrikelstillstand durchschnittlich in 9,5 Minuten ein. In den positiven Fällen, besonders aber in dem, wo der Versuchsschluss nach der Bauchveneninjektion 5 Minuten früher erfolgte als in dem korrespondierenden Lymphsackversuche, sind demnach erheblichere Giftmengen unresorbiert geblieben. Durch Vergleiche mit den Standardwerten ergibt sich, dass diese Giftreste bis zu 0,0075, 0,0125 und 0,05 mg betragen haben, also sehr verschieden gross gewesen sind. Damit wird der Beweiss erbracht, dass die Aufnahme auch bei einem einheitlichen chemischen Körper durch individuelle Verhältnisse bedingte Differenzen aufweist. Andererseits beruht der negative Ausfall der Herzreaktion in der ersten Serie mit 0,04 mg darauf, dass das Cymarin im Froschlymphsack leichter resorbiert wird als Gemische von Glykosiden mit mehr oder weniger Ballaststoffen.

Tabelle XI. Koffein.

Zahl der Versuche	Schenkellymphsack					
	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	V.-Systolen pro Minute		Ventrikel-Stillstand	Min. nach d. Injekt.
			vor der Injektion	nach der Injektion		
1.	25	2	64	56	K.	60
2.	22	2,4	63	26	„	60
3.	25,5	3	70	36	„	60
4.	24	3	55	—	S.	26
5.	29	4	62	—	S.	6

Als weiteres Vergleichsobjekt ist die reine Base des Koffeins in wässeriger Lösung und als Kriterium der Wirkung die auf der Erregung des Vaguszentrums beruhende Verlangsamung der Pulsfrequenz[1]) benutzt

1) Meyer-Gottlieb, Exper. Pharm. 1914. S. 256.



worden. Diese bei kleinen Koffeindosen in den meisten Fällen eintretende Erscheinung dauert nur eine bestimmte Zeit; grössere Gaben rufen überwiegend eine auf direkter Herzwirkung beruhende Pulsbeschleunigung hervor. Die Hemmung kann unter Umständen so stark werden, dass es nicht nur zu vorübergehenden systolischen und diastolischen, sondern zu dauernden Ventrikelstillständen kommt. Pulsverlangsamungen von 63 auf 26, sowie von 70 auf 36 Schläge pro Minute sind so charakteristisch, dass man sie als Kriterium der Koffeinwirkung beim Frosch benutzen kann, was bei den auch auf Herzwirkung[1], [2]) beruhenden Ventrikelstillständen sich von selbst versteht.

Tabelle XII. Koffein.

Zahl der Versuche	Bauchvene					
	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	V.-Systolen pro Minute vor der Injektion	V.-Systolen pro Minute nach der Injektion	Ventrikel-Stillstand	Min. nach d. Injekt.
1.	20	1	40	—	D.	15,5
2.	20,5	2	53	—	S.	28
3.	20	2	48	—	D.	40
4.	22,5	3	48	40	K.	60
5.	26	4	45	49	K.	51
6.	23	5	49	20	K.s.d.	42
7.	21	5	63	18	K.	60

Nachweis des Giftrestes.

Zahl der Versuche	Schenkellymphsack					
	Körpergewicht in g	Giftmenge in mg	V.-Systolen pro Minute vor der Injektion	V.-Systolen pro Minute nach der Injektion	Ventrikel-Stillstand	Min. nach d. Injekt.
1.	22	3	60	53	K.	60
2.	24	3	55	30	K.	60
3.	22,5	4	52	49	K.s.	39
4.	22,5	4	52	—	S.	23
5.	21,5	4	49	—	S.	23
6.	35	4	72	—	S.	12
7.	35	4	48	—	D.	43

Zahl der Versuche	Bauchvene					
	Körpergewicht in g	Spülflüssigkeit in ccm	V.-Systolen pro Minute vor der Injektion	V.-Systolen pro Minute nach der Injektion	Ventrikel-Stillstand	Min. nach d. Injekt.
1.	24,5	0,5	55	49	K.d.	60
2.	24	0,5	48	44	K.	43
3.	28,5	0,5	70	66	K.	27
4.	28,5	0,5	65	—	D.	24
5.	31	0,5	73	66	K.P.s.	22
6.	34,5	0,5	63	58	K.s.d.	56
7.	32,5	0,5	60	56	K.d.	15

Zusammenfassung:

Herzreaktion positiv: a) stark 1, b) schwach 6 Versuche; negativ: —.

1) Dreser, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1888. Bd. 24. S. 221.

2) Derselbe, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1890. Bd. 27. S. 81.



Die nach der Einspritzung von 3 mg in den Lymphsack erhaltene Spülflüssigkeit besass schwache Giftwirkung; es war also nach einer Stunde noch nicht das gesamte Koffein aus dem Schenkellymphsack verschwunden. Nach 4 mg trat in fünf Fällen dreimal systolischer und einmal diastolischer Ventrikelstillstand auf, während bei dem ersten Versuche dieser Reihe neben der Pulsverlangsamung eine kurzfristige systolische Hemmung beobachtet wurde. Bei allen fünf Versuchen gelang es nach der intravenösen Injektion eine Herzreaktion zu erzielen, welche sich in Pulsverlangsamung, Peristaltik und einmal dauerndem, sonst kurzzeitigen systolischen und diastolischen Stillständen offenbarte. Wie ungleich die bei der Resorption zusammentreffenden physiologischen Vorgänge verliefen, erhellt aus den von 6—43 Minuten schwankenden Stillstandszeiten der 4 mg-Dosis. Auch hier ist also wieder die Bedeutung des individuellen Faktors erwiesen.

Um eine bessere Uebersicht zu ermöglichen, sind die mit dem Giftrest erzielten Resultate in der nachstehenden Tabelle nach dem positiven und negativen Ausfall der Herzreaktion zusammengestellt. Als stark positiv sind diejenigen bezeichnet, bei denen dauernder Ventrikelstillstand eintrat, als schwach positiv solche, bei welchen peristaltische Bewegung des Ventrikels mit Schnürfurchenbildung, bzw. systolische oder diastolische Stillstände von Sekundendauer beobachtet wurden. In der negativen Reihe sind die Versuche aufgeführt, bei denen die Spülflüssigkeit keinerlei Erscheinungen am Herzen des Kontrolltieres hervorgerufen hat.

Tabelle XIII. Nachweis des Giftrestes.

Geprüfte Substanzen	Zahl der Versuche	Herzreaktion: Bauchvene					
		positiv				negativ	
		stark	pCt.	schwach	pCt.		pCt.
1. Digipuratum	15	4	26,6	9	60	2	13,4
2. Digipan	10	4	40	6	60	—	—
3. Digitotal	6	—	—	3	50	3	50
4. Digitalisinfus	10	2	20	8	80	—	—
5. Cymarin	11	4	36.3	3	27,3	4	36,4
6. Koffein	7	1	14.3	6	85,7	—	—

Zum Verständnis dieser Zusammenstellung muss hervorgehoben werden, dass die Versuche nicht mit physiologisch gleichwertigen Giftmengen ausgeführt sind, weil eine quantitative Bestimmung des durch Auswaschung wiederzugewinnenden Giftrestes nicht beabsichtigt und, wie ich auseinandersetzen werde, zur Ermittlung des bei der Lymphsackeinspritzung zur Herzreaktion erforderlich gewesenen Anteils untauglich ist. Zweck meiner Untersuchungen war vielmehr, nachzuweisen, dass die Latenzzeit, d. h. das Intervall zwischen Einspritzung und dem Beginn der Herzwirkung, bei der Injektionsmethode durch mannigfaltige Umstände beeinflusst wird und deshalb eine unmessbare Grösse darstellt. Aus diesen Gründen haben allein die horizontalen Reihen dieser Tabelle Interesse und dürfen die Prozentziffern in der vertikalen Richtung nur mit grösster Vorsicht aufeinander bezogen werden. Eine Gegenüberstel-



lung in diesem Sinne ist nur möglich bei vollständig gleichartigen Digitalissubstanzen, nicht aber bei Präparaten, welche in ihrer Zusammensetzung und ihrem chemisch-physikalischen Verhalten Verschiedenheiten aufweisen, weil nicht nur hinsichtlich der Geschwindigkeit der Aufsaugung, sondern auch bezüglich der Speicherung und Entgiftung grosse Unterschiede vorhanden sein können. Mit anderen Worten, eine vergleichende Kritik der untersuchten sechs Herzmittel ist nicht beabsichtigt worden. Eine klare Beurteilung der Resorptionsvorgänge ist unmöglich durch physiologische Wertbestimmung des aus dem Lymphsack wiederzugewinnenden Teiles der injizierten Giftmenge, weil nicht etwa die Gesamtheit der injizierten Dosis abzüglich dieses Restes am Herzen zur Wirkung gelangt. Wie ich bereits vor längerer Zeit gezeigt habe[1]), kann nach Durchspülung eines Froschrumpfs von der Aorta aus eine Herzgiftlösung ganz ausserordentlich abgeschwächt und bei mehrmaliger Wiederholung fast vollständig entgiftet werden. Dementsprechend wird das Digitoxin im Körperchemismus der Kröte vollständig vernichtet[2]). Daraus folgt, dass die wirksamen Prinzipien der Digitalis auch durch andere Gewebselemente, also nicht nur spezifisch durch die Herzmuskelzellen entgiftet, oder durch Fermente[3]) bzw. im Chemismus des Körpers abgebaut werden können. Mit diesen Vorgängen muss in den Lymphsäcken und während der Körperpassage gerechnet werden, so dass also die injizierte Giftmenge in drei Teile zerlegt würde, den die Herzwirkung bedingenden, den in der Spülflüssigkeit wiedergewonnenen und diesen durch Entgiftungsvorgänge des Körpers aus der Berechnung vollständig ausgeschalteten. Dazu kommt, dass die durch Auswaschung wiederzuerhaltende Giftmenge nicht einmal die Gesamtheit des unresorbierten oder nicht abgebauten Anteils der Gesamtdosis darstellen muss, wenn z. B. bei zu starker Füllung eines Lymphsacks ein Uebertreten der injizierten Giftlösung in benachbarte Lymphsäcke möglich gewesen ist. Aus allen diesen Gründen habe ich auf auch nur annähernd quantitative Bestimmung des durch Ausspülung wiederzugewinnenden Giftrestes verzichtet, weil es unmöglich ist, mit Hilfe desselben sichere Rückschlüsse auf den den physiologischen Endeffekt bedingenden Anteil der injizierten Giftmenge zu machen. Alle Versuche, auf chemischem Wege das im Herzmuskel gespeicherte Gift zurückzuerhalten, sind vergeblich gewesen; ebenso wenig ist es gelungen, die Körper der Digitalinreihe in der Flüssigkeit aufzufinden, durch welche ein isoliertes Herz nach stattgefundener Vergiftung ausgewaschen und wieder zum Schlagen gebracht war. Es bleibt demnach nichts übrig, als anzunehmen, dass diese Aktivglykoside in den Herzmuskelzellen eine besonders feste, aber therapeutisch wirksame Bindung[4]) erleiden und langsam durch Vorgänge innerhalb des Zellprotoplasmas entgiftet werden. Da aber die Aufnahme und Verankerung, sowie diese Entgiftung gleichzeitig nebeneinander her-

1) Holste, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 70. S. 438.
2) Lhoták v. Lhota, Biochem. Zeitschr. 1913. Bd. 52. S. 362.
3) Holste, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 68. S. 323.
4) Gottlieb, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1918. Bd. 83. S. 118 u. 146.



gehen, wird die Möglichkeit einer auch nur annähernden Bestimmung der zum Stillstand erforderlichen Menge noch unwahrscheinlicher. Ganz ausgeschlossen aber erscheint diese Feststellung dadurch, dass die bei dem Abbau der Glykoside ausser dem Zucker auftretenden Spaltungsprodukte die gleichen pharmakologischen Eigenschaften wie ihre Muttersubstanzen, wenn auch in geringerem Grade, besitzen[1], [2]). Auch mit der Methode des isolierten Herzens kann man diejenige Giftmenge quantitativ nicht bestimmen, durch deren Bindung in den Herzmuskelzellen die den systolischen Stillstand verursachende Speicherung hervorgerufen wird. Wie ich[3]) festgestellt habe, gelingt es am Williams'schen Apparate mit der gleichen vergifteten Zirkulationsflüssigkeit mehrere Froschherzen hintereinander zum systolischen Stillstand zu bringen, ohne dass wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Reaktionszeit sich geltend zu machen brauchen. Es ist aber nicht möglich gewesen, in dieser Blutnährflüssigkeit Fehlbeträge der Giftmenge nachzuweisen. Folgt also, dass die zum Eintritt des kritischen Moments erforderliche Giftdosis so gering ist, dass sie sich einer quantitativen chemischen Feststellung entzieht und höchstens mit Hilfe der ausserordentlich feinen biologischen Testmethode erkannt werden kann. Im Gegensatz dazu vermag das Herz aus einer sehr grossen Verdünnung eine solche Giftmenge aufzunehmen, dass seine eigene Giftkonzentration diejenige der Zirkulationsflüssigkeit übertrifft[4]),[5]). Es liegen demnach nicht nur bei dem Injektionsverfahren, sondern auch bei dem mit dem isolierten Herzen die Verhältnisse in Wirklichkeit so, dass bei der Standardisierung eines Herzmittels nicht die zum Ventrikelstillstand erforderliche Giftmenge quantitativ nachgewiesen wird und zur Beurteilung des Valors des betreffenden Präparats dient, sondern lediglich die Giftkonzentration des Blutes bzw. der Zirkulationsflüssigkeit, welche den physiologischen Effekt auslöst. Diejenige Methode verdient aber den Vorzug, welche das Arbeiten mit möglichst kleinen Dosen erlaubt, weil die Anwendung grösserer Unklarheiten verursachen muss, indem die Herzmuskelzellen imstande sind, die den Ventrikelstillstand hervorrufende sehr kleine Quantität — manchmal scheinbar kaum $^1/_{1000}$ mg[6]) — aus hoher wie aus der eben notwendigen Konzentration zu entnehmen. Von der Menge des Giftes abhängig ist lediglich die Höhe der Aufnahme[7]) und infolgedessen die Intensität der Wirkung[8]).

Wenn man die Ergebnisse vorliegender Untersuchungen benutzt, um die beiden Methoden der Wertbestimmung von Herzmitteln gegeneinander abzuwägen, wird man vor allem die Resorptions- und nebenherlaufenden Entgiftungsvorgänge in Betracht ziehen müssen. Weil diese biologischen

1) Gröber, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1913. Bd. 72. S. 317.
2) Straub, Biochem. Zeitschr. 1916. Bd. 75. S. 132.
3) Holste, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 70. S. 436.
4) Holste, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 70. S. 438.
5) v. Weizsäcker, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1913. Bd. 72. S. 353.
6) Holste, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 70. S. 436.
7) v. Weizsäcker, l. c.
8) Grünwald, l. c.

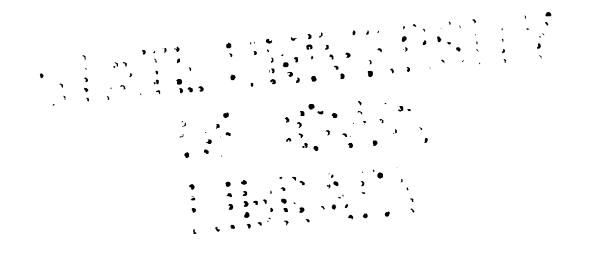
Prozesse unter den jeweilig obwaltenden Bedingungen sehr selten völlige Uebereinstimmung besitzen, ist auch die Latenzzeit keine unveränderliche Grösse und deshalb unmessbar. In erster Linie ist die Beschaffenheit des Herzmittels von grösster Bedeutung für die Schnelligkeit der Aufsaugung im Froschlymphsack. Dieselben aktiven Körper werden sehr verschieden rasch resorbiert, wenn sie in ungleicher chemisch-physikalischer Gestalt oder Reinheit in dem Präparat enthalten sind. Einen wesentlichen Einfluss besitzt das Lösungsmittel und dessen Reaktion; dieselben wirksamen Prinzipien können bei der Einstellung grosse Differenzen aufweisen, je nachdem sie in wässerigem, alkoholischem oder mit Glyzerin versetztem Vehikel enthalten sind. Nicht weniger wichtig ist das Vorhandensein oder Fehlen sogenannter Ballaststoffe, da bekanntlich die Pflanzenkolloide stark resorptionshemmend wirken. Vergleichende Untersuchungen über die Wertigkeit von Digitalispräparaten begegnen deswegen bei der Ganzfroschmethode zunächst diesen durch die Präparate selbst bedingten Schwierigkeiten. Was die biologischen Momente anbetrifft, so ist, abgesehen von den genügend gewürdigten Temperaturverhältnissen, der Umstand wichtig, dass die Lymphsäcke des Frosches Unterschiede in der Schnelligkeit der Aufsaugung aufweisen. Auch der Füllungsgrad des gewählten Lymphsacks besitzt eine nicht zu unterschätzende Bedeutung; die Aufnahme ist am besten bei Einspritzung einer Flüssigkeitsmenge, welche zu dem Rauminhalt in günstigem Verhältnis steht. Auch mit individuellen Verschiedenheiten muss gerechnet werden, welche die Resorptionsgeschwindigkeit beeinflussen und sich geltend machen, selbst wenn die Tiere unter gleichen Bedingungen gehalten sind. Die Erklärung für diese von allen Autoren bestätigten Unterschiede ist in erster Linie darin zu suchen, dass selbst bei biologisch möglichst gleichwertigen Fröschen erhebliche Differenzen in physiologischen Vorgängen, also auch in der Resorption vorhanden sein können. Andererseits ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass ein wesentlicher, wenn nicht der grösste[1]) Teil des Zeitunterschiedes auf die Schnelligkeit der mit den resorptiven parallel verlaufenden Entgiftungsvorgänge zurückzuführen ist. Die letzteren beginnen schon unmittelbar nach der Injektion, begleiten das Gift bei seiner Durchwanderung des Körpers und werden schliesslich im Herzmuskel selber fortgesetzt. Diese entgiftenden bzw. abbauenden Prozesse verlaufen bei zwei vergleichbaren Versuchstieren infolge individueller Verschiedenheiten des Körperchemismus niemals gleich, sondern unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Intensität und Ablaufszeit. Bei diesen Vorgängen spielt die Jahreszeit[2]) eine grosse Rolle. Weil die Sommerfrösche einen besonders energischen Stoffwechsel besitzen, entgiften sie die Digitalissubstanzen schneller als in späteren Monaten und eignen sich deshalb nicht so sehr zur Vornahme der fraglichen Experimente. So erklärt es sich, dass zur Erzielung des Ventrikelstillstands von einem gleichmässig wirksamen Präparat im Sommer über 50 pCt. mehr an Substanz erforderlich ist

1) Gottlieb, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1918. Bd. 83. S. 138.
2) Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 323.

als im Winter[1]). Im Gegensatz dazu ruft die Ueberwinterung der im Hungerzustande befindlichen Tiere eine Schwächung des Herzens hervor, wodurch auch die Energie des Kreislaufs und der Aufsaugung herabgesetzt wird. So ist es verständlich, dass bei der Ganzfroschmethode grosse Schwankungen in den Stillstandszeiten einer Versuchsserie gefunden und aus grösseren Zahlenreihen Mittelwerte berechnet werden müssen. Auch bei der intravenösen Einspritzung kommt das Gift noch mit anderen Körpergeweben als den Herzmuskelzellen in Berührung; einer der Gründe, warum diese Methode keinen Vorteil hinsichtlich der Gleichmässigkeit der Resultate vor dem Lymphsackverfahren besitzt[2]). Am günstigsten liegen die Verhältnisse bei der Verwendung des isolierten Herzens, weil die Giftwirkung unmittelbar am geeigneten Objekt einsetzt, ohne vorher durch die beschriebenen biologischen Momente bei der Körperpassage beeinträchtigt zu sein. Den Zeitraum von dem ersten Giftangebot durch die Zirkulationsflüssigkeit bis zum Eintritt des Ventrikelstillstands nenne ich die Vergiftungszeit. Dieselbe ist nur bei der Methode des isolierten Herzens, weniger der Bauchveneninjektion, aber nicht bei der Lymphsackeinspritzung messbar und abhängig von den im Herzmuskel nebeneinander herlaufenden Vorgängen der Verankerung und Entgiftung der wirksamen Prinzipien. Diese Prozesse spielen sich bei dem ersten Verfahren an den Herzmuskelzellen, nicht aber auch an anderen Gewebselementen ab; deshalb sind die zu gewinnenden Werte im allgemeinen konstanter als bei der Ganzfroschmethode[3]). Da aber auch im Myokardium selber grosse Verschiedenheiten hinsichtlich der Intensität jener physiologischen Vorgänge vorhanden sein können, erklärt es sich, dass selbst mit dem Verfahren des isolierten Herzens in ein und derselben Versuchsreihe Valorziffern gefunden werden, welche, wenn auch nicht so erheblich wie dort, aus dem Rahmen der übrigen herausfallen. Trotzdem steht diese Methode am günstigsten da, weil das genannte Vorkommnis nicht häufig und meistens nicht erheblich zu sein pflegt. Diese auf Verschiedenheiten im Körperchemismus des Frosches beruhende Fehlerquelle ist die Ursache, dass auch bei diesem Verfahren aus einigen Versuchen, allerdings nicht so vielen wie in dem anderen Falle, Mittelwerte berechnet werden müssen. Der Vorgang der gleichzeitigen Vergiftung und Entgiftung wird noch dadurch kompliziert, dass die neben den Zuckern bei der Glykosidspaltung entstehenden Abbauprodukte ebenfalls leichte Herzwirkung besitzen. So wird es unmöglich, ein klares Bild zu gewinnen von der zu dem erstrebten Ventrikelstillstand erforderlich gewesenen Giftmenge. Alle durch die chemisch-physikalische Beschaffenheit des Herzmittels, sowie die biologischen Vorgänge bei der Resorption und Entgiftung begründeten Umstände verhindern die genaue Kenntnis der in einer bestimmten Zeit in die Zirkulation gelangten Giftmenge. Deshalb lässt sich bei der subkutanen Methode der Zeitpunkt nicht bestimmen, wo nach der Körperpassage das erste

1) Gottlieb, Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 15. S. 816.
2) Gottlieb, l. c. S. 815.
3) Gottlieb, l. c. S. 815.

Quantum der wirksamen Substanz den Kontakt mit den Herzmuskelzellen erhält, während bei dem Verfahren mit dem isolierten Herzen die gewünschte Konzentration nach der vorschriftsmässigen Mischung sofort eintritt. Bei der Injektionsmethode wird eine Schwankungen unterworfene und deshalb unmessbare Grösse in die Stillstandszeit einbezogen, wodurch sich die Unterschiede der Ventrikelstillstände in einer Versuchsreihe erklären. Im Gegensatz dazu gestatten die verschiedenen Verfahren des isolierten Froschherzens, insbesondere das mit dem Williams'schen Apparate ausgeführte, eine genaue Fixierung des Augenblicks, wo die Giftwirkung am Herzen einsetzt, und ergeben innerhalb der durch biologische Möglichkeit gezogenen Grenze übereinstimmendere Stillstandszeiten.



II.

Aus der akademischen Kinderklinik in Düsseldorf
(Direktor: Geh.-Rat Schlossmann).

Der Einfluss des Lichtes auf das Blut.

Von

Doz. Dr. **E. Aschenheim**, und Dr. **S. Meyer**,
Oberarzt der Klinik. Assistentin der Klinik.

Die komplexe Wirkung der Lichtstrahlen auf den menschlichen Organismus ist uns mehr nach ihrer Intensität als nach ihrem Wesen und ursächlichem Zusammenhang bekannt. Es ist viel Scharfsinn sowohl bei klinischen Beobachtungen wie bei experimentellen Untersuchungen auf die Erkennung der Einrichtungen und Vorgänge verwandt worden, die die Umwandlung der strahlenden Energie in eine für den Körper nutzbare bewirken und ihren Transport nach den inneren Organen besorgen, und es würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, wollten wir alle Theorien zur Erklärung der Lichtwirkung auf das unmittelbar empfangende Organ — die Haut — und die von ihr bedeckten Gewebe und Organe im Innern des Körpers besprechen. So viel steht fest, dass die direkte Wirkung der Lichtstrahlen die Pigmentschicht der Epidermis nicht oder doch nicht wesentlich überschreitet, dass vielmehr die Kapillaren der Kutis die in irgend einer Weise transformierte Lichtenergie aufnehmen und die Blutflüssigkeit des weiteren den Transport nach den Erfolgsorganen übernimmt[1]).

Dss Blut, das als feiner Indikator für Veränderungen im Haushalt des Organismus unserem Studium stets offen steht, hat sich mit seinen zelligen Elementen dem Einfluss des Lichtes sehr zugänglich gezeigt; es hat vielleicht damit die Fähigkeit zur Erfüllung jener ihm vindizierten Aufgabe angedeutet, zugleich aber auch die Anspruchsfähigkeit der Bildungsstätten seiner morphologischen Bestandteile, der Lymphdrüsen und des Knochenmarks, auf die Lichtstrahlen erwiesen. Wie weit die flüssigen Bestandteile der Wirkung des Lichtes unterliegen, muss erst weiteres Studium lehren.

Nach den Angaben der Literatur besteht die Reaktion der Blutzellen auf die Belichtung in einer Aenderung der absoluten Zahlen und prozentualen Zusammensetzung der weissen Blutkörperchen. Dass auch die roten Blutzellen und der Hämoglobingehalt Schwankungen unterliegen bzw. eine Vermehrung erfahren, ist von früheren Autoren ebenso oft behauptet worden, wie es neuerdings bestritten wird. Die Vermeh-

1) cf. u. a. Jesionek, Biologie und Pathologie der Haut.

rung der Erythrozyten und des Hämoglobingehalts im Hochgebirge muss vielmehr nach den Untersuchungen Kaulen's, Gaule's und Grawitz' der Luftdrucksenkung zugeschrieben werden, die in Heilstätten beobachtete Erhöhung der betreffenden Zahlen mit der verbesserten Ernährung, der Hebung des Allgemeinbefindens in Zusammenhang gebracht werden. Ferner gilt als Beweis für die mangelnden Beziehungen zwischen Licht und Bildung der roten Blutzellen die Tatsache, dass der — negative — Einfluss dauernder Dunkelheit auf die Erythropoese äusserst gering ist, wie sich bei Aufenthalt in arktischen Gegenden, bei der Untersuchung von Pferden in Bergwerken ergeben hat.

Die Leukozyten erfahren im allgemeinen in ihrer Gesamtheit eine Abnahme, das relative Verhältnis der einzelnen Zellarten verschiebt sich zugunsten der Lymphozyten (Berner, Gutstein). In neuester Zeit fand allerdings Traugott eine Vermehrung der Gesamtleukozyten und eine Konstanz des Verhältnisses von Leukozyten und Lymphozyten. Er lehnt deshalb prinzipielle Unterschiede bezüglich der heliotaktischen Reizreaktion zwischen Granulozyten und Agranulozyten ab und bezieht die gleichmässige Reaktion auf die beiden Zellarten zukommenden Zellkerne, die vermöge ihrer höheratomigen Elemente Empfänger, Träger, Umformer der strahlenden Energie sind. Daher erklärt sich nach seiner Ansicht auch die mangelnde Reaktion der — kernlosen — Erythrozyten auf das Licht. Traugott's Angaben beziehen sich aber auf Untersuchungen vor und nach einmaliger Bestrahlung von 30 Minuten Dauer. Die bei intensiverer Bestrahlung als Dauerreaktion — bei Säuglingen übrigens auch nach einmaliger Belichtung — auftretende Lymphozytose darf doch wohl als Allgemeinreaktion aufgefasst werden.

Sie hat bei tuberkulösen Patienten eine besondere Deutung erfahren, da sie den Befund von Lymphozyten im Liquor cerebrospinalis bei tuberkulöser Meningitis, von Lymphozytenwällen um tuberkulöse Herde ergänzt. Manche Autoren (Turban, Hirschfeld, Steffen, Giannasso, Bartels, Bergel u. a.) sehen sie daher als teleologische Abwehrmassregel des Körpers gegen die Tuberkelbazillen an, und Hirschfeld will sogar ein prognostisches Urteil im Sinne eines günstigen Verlaufes der Tuberkulose aus dem Auftreten einer Lymphozytose ableiten. Bergel suchte den Nachweis lipolytischer Fermente in den Lymphozyten zu erbringen und sieht in ihnen eine wirksame Waffe gegen die Fetthülle oder die imprägnierenden Fettsubstanzen der Tuberkelbazillen. Seine Beobachtungen wurden in gewissem Sinne bestätigt durch die Untersuchungen Veltmann's, die den Auflösungsprozess von Kaltblütertuberkelbazillen in der Bauchhöhle von Meerschweinchen zum Gegenstand hatten. Das in bestimmten Intervallen entnommene Peritonealexsudat der Tiere zeigte die Bakterien fast ausschliesslich von grossen einkernigen, ungranulierten Zellen aufgenommen. In den Vakuolen dieser Mononukleären unterlagen die Bazillen einem Verdauungsprozess, der offenbar zuerst die Fettsubstanzen angriff; denn nach einer gewissen Zeit — bei Injektion von 8 mg Kultur nach 12 Tagen — war die Säurefestigkeit verloren gegangen, jedenfalls war kein ziehlfärbbares Virus



mehr nachzuweisen. Dagegen hielten sich Much'sche Granula noch einige Tage länger in den Vakuolen und wurden erst nach 16 Tagen, wahrscheinlich durch proteolytische Fermente, vollends aufgelöst. Dieselben einkernigen Zellen fungierten auch injizierten Fettsubstanzen (Olivenöl) gegenüber als Phagozyten, während fettfreie Bakterien, Staphylokokken, Streptokokken und Diphtheriebazillen hauptsächlich von polynukleären neutrophilen Leukozyten aufgenommen wurden.

Die Untersuchungen der verschiedenen Autoren (Bardenheuer, Bürker, Berner, Gutstein, Waltschaff) über die Aenderungen des Blutes unter dem Einfluss des Lichtes sind aber unter ganz verschiedenen Bedingungen, zum Teil im Hochgebirge, in Heilstätten, zum Teil in der Ebene mit künstlichem Quecksilberquarzlicht, an Kranken und Gesunden, an Kindern und Erwachsenen vorgenommen worden. Die Resultate sind also nicht einheitlich zu verwerten, auch nicht direkt mit einander zu vergleichen. Der eine von uns hat nun in einer früheren Arbeit ebenfalls die Ergebnisse seiner Untersuchungen mitgeteilt, die er an gesunden oder rekonvaleszenten Säuglingen unmittelbar nach intensiver natürlicher Sonnenbestrahlung von einstündiger Dauer ausgeführt hat. Als deren wichtigstes Resultat hat er die relative Verminderung der Neutrophilen und die prozentuale Vermehrung der Lymphozyten bezeichnet.

Anknüpfend an diese Versuche haben wir die Untersuchungen auf breiterer Basis wieder aufgenommen und an 16 Kindern, in insgesamt 220 Blutuntersuchungen, die Reaktion der Blutzellen auf die Bestrahlung kennen zu lernen versucht. Wir wollten zunächst einen Vergleich ziehen zwischen der Wirkung natürlicher Besonnung und künstlicher Belichtung mit der Quarzlampe und haben zu diesem Zweck beide Lichtarten verwandt, verschiedene Kinder auch erst der einen Lichtquelle ausgesetzt und nach Auftreten bzw. Abklingen der Reaktion der zweiten. Sodann dehnten wir unsere Untersuchungen auf Kinder jeglichen Alters — von 8 Monaten bis zu 13 Jahren — aus, um etwaige Altersunterschiede in der Reaktionsfähigkeit auf den Lichtreiz festzustellen; auch beschränkten wir uns nicht auf kranke Kinder oder eine bestimmte Erkrankung, sondern zogen verschiedenartige Krankheitszustände: Tuberkulose, Rachitis, Anämien, Myokarditis in den Bereich der Untersuchungen, zur Kontrolle auch gesunde Kinder, von denen einige im regelmässigen Turnus mitbestrahlt wurden, eines zur Erkennung physiologischer Schwankungen des Blutbildes keiner Bestrahlung unterzogen wurde.

Die Bestrahlungen fanden täglich statt, und zwar wurden die Kinder grundsätzlich nackt, erst auf dem Rücken, dann auf dem Bauch liegend, den Strahlen ausgesetzt, bei der künstlichen Höhensonne in einem Abstand von 75 cm von der Lichtquelle unter Benutzung des Hagemannschen Glühlichtrings. Die Dauer der Belichtung betrug bei der ersten Sitzung je 5 Minuten, zuweilen auch je 10 Minuten für Brust, Bauch und Rücken und wurde dann täglich um 5 bzw. 10 Minuten gesteigert bis zur Höchstdauer von 4 Stunden, die aber nicht von allen Patienten erreicht wurde. Die Bestrahlungsdauer überschritt also um ein Bedeuten-

des die im allgemeinen angewandte. Die Gesamtdauer der Bestrahlungen bewegte sich zwischen 5 und 61 Tagen. Schädigungen haben wir auch von solchen ausgedehnten Belichtungen nicht gesehen, nur einmal zwang wiederholtes Erbrechen bei einem debilen Säugling zum Aussetzen des Versuchs. Ueber den therapeutischen Wert ein Urteil abzugeben ist hier nicht unsere Aufgabe.

Die Untersuchungen wurden unmittelbar vor und nach der Bestrahlung vorgenommen, zu Beginn des Versuches täglich, später jeden 2. Tag oder 2 mal pro Woche. Da die Bestrahlungen bei demselben Kind grundsätzlich zur gleichen Zeit, entweder morgens um 9 oder nachmittags um 4 Uhr, begonnen wurden, so fallen gröbere, durch physiologische Tagesschwankungen bedingte Fehler fort. Nahrungsaufnahme bzw. Verdauungstätigkeit spielt nach neueren Feststellungen keine Rolle bei den Schwankungen der Leukozytenzahlen, und die übrigen äusseren Bedingungen: Ernährung, Bettruhe, waren bei allen Kindern die gleichen. Nach Aussetzen der Bestrahlung wurde das Abklingen der Reaktion durch wiederholte Nachuntersuchungen verfolgt. Dadurch war die Kenntnis der unmittelbaren Wirkung der Strahlen wie ihrer Dauerwirkung ermöglicht. Neben der Feststellung des Hämoglobingehaltes nach Autenrieth und der absoluten Leukozyten- und Erythrozytenzahlen in der Bürker'schen Kammer wurde die Differenzierung der nach Pappenheim gefärbten Blutbilder im allgemeinen an je 300 Zellen ausgeführt, die Zählung der Blutplättchen nach Fonio im gefärbten Präparat vorgenommen und bei den grösseren Kindern auch der Blutdruck nach der auskultatorischen Methode von Korotkoff und Fellner bestimmt.

Der Besprechung der Versuchsergebnisse sei vorausgeschickt, dass bei der Beurteilung der Reaktionsfähigkeit des Blutes oder eines seiner Bestandteile nicht jeder geringfügigen Schwankung der absoluten oder relativen Zahlen Rechnung getragen werden konnte, besonders nicht bei lange währender Beobachtungszeit. So wurden Aenderungen von 3 bis 5 pCt. bei Leukozyten und Lymphozyten, von 1—2 pCt. bei Eosinophilen und Monozyten als innerhalb der Grenzen des Normalen liegend erachtet, auch Schwankungen der Erythrozytenzahlen um 50- bis 70000 noch zu den Fehlergrenzen gezählt. Grosse Ausschläge konnten bei den akuten Reaktionen, also unmittelbar nach den Bestrahlungen, bei unserer diesmaligen Versuchsanordnung nicht erwartet werden, da der zu Anfang gering bemessene Lichtreiz keine sonderlich stimulierende Wirkung auf die hämatopoetischen Organe ausüben konnte. Bei länger dauernder Bestrahlung überwog auch sicher die chronische Wirkung die akute. Es erübrigt sich daher, die unmittelbare Wirkung der Strahlen in jedem Falle gesondert zu besprechen. Wandten wir einmal versuchsweise entsprechend den früheren Aschenheim'schen Untersuchungen intensivere Bestrahlung an, so zeigten sich gleich auch merkbare Veränderungen der absoluten Zahlen und relativen Zusammensetzung der Blutzellen. Sonst hatten auffällige Ausschläge meist klinisch nachweisbare Störungen, interkurrente Infekte, Aufflackern alter Krankheitsprozesse, Verschlechterung des Allgemeinbefindens zur Ursache. Die reaktive Empfindlichkeit des Blutes auf jede Störung kam durch die quantitativen und qualita-



tiven Aenderungen deutlich zum Ausdruck, zuweilen leitete sie die Beobachtung geradezu erst auf sich vorbereitende Krankheitsprozesse hin.

Von den untersuchten Kindern waren 4 gesund oder doch frei von augenblicklichen Krankheitserscheinungen und eigneten sich daher zu Kontrolluntersuchungen. Das vergleichsweise mitbeobachtete, nicht bestrahlte Kind, ein Säugling von 12 Monaten, hatte physiologische Ausgangswerte für alle morphologischen Blutbestandteile sowie für das Hämoglobin und behielt diese während einer 18tägigen Beobachtungszeit mit grosser Konstanz bei, nur die grossen Mononukleären zeigten sich als labilere Elemente, indem sie erst nach mehrfachen Tagesschwankungen (um 2—5 pCt.) den Ausgangswert wieder erreichten.

Dagegen lehrte die Beobachtung der 3 übrigen Kontrollkinder, dass die Bestrahlung auf jeden Fall einen Einfluss auf die Zusammensetzung des Blutes und seiner zelligen Elemente hat. Alle 3 wurden der Bestrahlung mit künstlichem Licht unterzogen, zwei von ihnen, Säuglinge von 8 und 11 Monaten reagierten auf den Reiz mit einer stärkeren Ausschwemmung von unreifen Formen der Granulozyten- wie der Agranulozytenreihe, also mit Metamyelozyten, Plasmazellen, Riederformen und grossen Lymphozyten, die wir am besten als einkernige Zellen mit dunkel gefärbtem, wabigem Protoplasma und einem von stark ausgebildetem Chromatingerüst durchzogenen, meist eingebuchteten Kern beschreiben. Sie sind wahrscheinlich sehr frühe Entwicklungsstufen der Lymphozyten und in geringer Anzahl häufiger im Säuglingsblute vorhanden. Die Gesamtzahl der Leukozyten erfuhr eine Verminderung, die Mononukleären zeigten bei dem einen Kinde eine starke, bei dem anderen eine geringere Tendenz zum Steigen. Erythrozyten, Polynukleäre, Lymphozyten und Eosinophile hielten sich auf der Höhe der Ausgangswerte. Auch die Blutplättchen blieben in dem einen Falle unbeeinflusst, fielen in dem anderen von 500 000 auf 300 000 im Kubikmillimeter.

Das 4. Kind, ein Junge von 12 Jahren, ist vielleicht nicht in strengem Sinne als Kontrollkind zu bezeichnen, da er eine kongenitale Lues, oder vielmehr eine positive Komplementablenkung des Serums nach Wassermann hatte. Irgend welche Erscheinungen der Syphilis waren aber zurzeit nicht vorhanden, wenn man nicht etwa einen ausgesprochenen Wandertrieb als parasyphilitische Manifestation deuten wollte. Das Blut hatte schon vor der ersten Bestrahlung eine für dieses Alter noch auffällige Verschiebung nach der lymphozytären Seite, nämlich einen Lymphozytengehalt von 40 pCt., der sich während des vierwöchigen Versuchs, unter einer Bestrahlung von zuletzt 2 Stunden Dauer, auf 70 pCt. erhöhte und wahrscheinlich mit der Alteration des hämatopoetischen Systems durch die Lues in Zusammenhang steht. Im übrigen zeigte dieses Kind eine Reaktion auf den Lichtreiz, die wir auch bei anderen grösseren Kindern wiederholt beobachten konnten: Schnelles momentanes Steigen der Zahlen sämtlicher Blutelemente, also starke akute Reaktion ohne Aenderung des prozentualen Verhältnisses der Zellen, ähnlich der von Traugott beschriebenen. Dann aber trat ein Abklingen der Reaktion ein, trotz Fortsetzung der Bestrahlung mit erhöhter Intensität, endlich ein Verharren auf einem einmal erreichten



Niveau. Es hatte den Anschein, als trete bei längerer Dauer der Bestrahlung eine Gewöhnung an den Reiz ein, die auch bei stärkerer Stimulation eine merkliche Aenderung der zellulären Zusammensetzung des Blutes nicht mehr zuliesse. Von den Zahlenwerten als Dauerreaktion ist neben dem Ansteigen der Lymphozyten die Erhöhung der Gesamtleukozyten und das Fallen der Polynukleären und Mononukleären erwähnenswert. Vier der übrigen bestrahlten Kinder waren Rachitiker schweren Grades im Alter von 2, 3 und 5 Jahren. Sie wurden mit künstlicher Höhensonne bestrahlt, einer von ihnen auch im Freien der natürlichen Besonnung unterworfen. Die Gesamtdauer der Bestrahlungen betrug 1, 2, 3 und 5 Wochen, die Dauer der Einzelbestrahlungen bewegte sich in den Grenzen von $1^1/_2$ bis 4 Stunden. Die intensivste Bestrahlung hatte auch die stärkste Reaktion zur Folge. Bei 2 Kindern im Alter von 2 und 5 Jahren lockte eine Belichtung von 4 Stunden wieder unreife Zellen jeglicher Herkunft in die Blutbahn, insbesondere Myelozyten (0,6—1 pCt.), Metamyelozyten (1—6 pCt.), Türk'sche Reizformen (1—3,3 pCt.). Auch Normoblasten, grosse, junge, d. h. kerngrosse Lymphozyten treten in vermehrter Zahl auf. Bei dem 2jährigen Kinde bestand ausserdem eine Bronchitis, die das Bild vielleicht anfangs verschleierte, auch die Reaktion auf die Bestrahlung beeinflusste, denn der hohe Anfangswert der Gesamtleukozyten von 18 000 im Kubikmillimeter erfuhr noch eine Steigerung auf 20 000 unter Zunahme der polynukleären Neutrophilen, während die Lymphozyten abnahmen und die Mononukleären in 3 Tagen sogar von 9 pCt. auf 1,3 pCt. abstürzten, die Eosinophilen von 2,7 pCt. auf 5 pCt. anstiegen. Die Bestrahlung wurde nach 11 Tagen ausgesetzt und erst 14 Tage später, nach Abklingen der Bronchitis, wieder aufgenommen. Während dieses Intervalls kehrten die Zahlen ungefähr zu ihren Ausgangswerten zurück, in der zweiten Bestrahlungsperiode aber erfolgte ein reaktives Hinaufschwellen der Lymphozyten und eine Zunahme der Mononukleären, dagegen eine Verminderung der Gesamtleukozyten und der polynukleären Neutrophilen, also das von den Kontrollfällen her gewohnte Bild. Blutplättchen, Hämoglobingehalt und Erythrozyten erfuhren keine nennenswerten Veränderungen.

Auch das 5jährige rachitische Kind zeigte während der 15tägigen Bestrahlungsperiode starke Schwankungen der Zahlen sämtlicher Blutelemente. Diese Aenderungen dokumentierten sich in der Hauptsache in einer Zunahme der Gesamtleukozyten, Lymphozyten und Blutplättchen. Die Polynukleären blieben im Ganzen stationär, die an sich hohe Zahl der Mononukleären (9 pCt.) erfuhr während der Bestrahlung eine Verminderung, gegen Schluss des Versuches aber eine Vermehrung auf 14 pCt. Nach Aussetzen der Bestrahlung erfolgte wieder die allmähliche Rückkehr zu den Ausgangswerten. Gerade diese in beiden Fällen einsetzende Reaktion auf den Lichtreiz und ihr promptes Abklingen nach Aussetzen der Bestrahlung erbringt den Beweis für den unzweifelhaften Einfluss der Strahlen auf die Zellen der Blutbahn.

Die beiden anderen Rachitiker, Kinder von 3 Jahren, waren nur bis zu 100 bzw. 120 Minuten in der Einzelsitzung bestrahlt worden.



Es zeigte sich ein Ansteigen der Erythrozyten und Blutplättchen, ein Konstantbleiben bzw. bei dem 2. Kinde ein Fallen der Leukozyten unter relativer Zunahme der Lymphozyten und der grossen Monozyten. Der eine von ihnen wurde dann noch im Freien ziemlich intensiv (2 Stunden pro Tag) besonnt und beantwortete den neuen Reiz bis zu einem gewissen Grade mit einer Umkehr der Leukozytenformel: Die Gesamtzahl der weissen Zellen und mit ihnen die relative Zahl der Polynukleären stieg, die der Lymphozyten sank. Die Monozyten nahmen ebenfalls erst ab, erreichten dann aber in allmählichem Anstieg den Ausgangswert wieder, ja überschritten ihn endlich um 1 pCt. Die Eosinophilen hatten sich während der ganzen Bestrahlungsperiode, von einer vorübergehenden Tagesschwankung abgesehen, auf dem gleichen Niveau gehalten.

Besonderes Interesse beanspruchten des weiteren die tuberkulösen Patienten. Ihre Reaktion auf die Bestrahlung konnte vielleicht ein Bild von dem augenblicklichen immunisatorischen Zustand des Organismus und seinen Abwehrkräften gegenüber dem Tuberkelbazillus geben, wenn nämlich die erhöhte Lymphozytenausschwemmung als wirksame Schutzmassregel gegen die Fetthülle des Tuberkelbazillus angesehen wurde. Das Verhalten des Blutbildes konnte dann eventuell auch einen Schluss auf Verlauf und Ausgang der Erkrankung, auf Heilungstendenz oder Wendung zum Schlimmeren erlauben.

Es handelte sich um 4 Kinder im Alter von 2, 4 und 7 Jahren, von denen 3 an einer Tuberkulose der Lungen und Bronchialdrüsen in verschieden fortgeschrittenen Stadien litten, einer an Knochentuberkulose mit multiplen, zum Teil fistelnden Abszessen. Die ausgedehnteste Lungentuberkulose betraf ein 7jähriges, in der Entwicklung zurückgebliebenes Mädchen, dessen Krankheitsprozess zu einer Verkäsung der bronchialen Lymphdrüsen und der Herde im Oberlappen der rechten Lunge geführt hatte. Diese Verkäsung hatte ihrerseits eine sekundäre Anämie schweren Grades zur Folge. Eine Bestrahlung von 4 Wochen mit einer Höchstdauer von 100 Minuten für die Einzelsitzung konnte nur geringe Reaktionen der Blutzellen auslösen. Die Erythrozyten schnellten zwar sprunghaft in die Höhe (von 3 200 000 auf 4 160 000 im Kubikmillimeter), fielen aber bald wieder zu den Ausgangswerten zurück und sind nach dem oben Gesagten mit dieser Reaktion vielleicht gar nicht dem Reiz der Bestrahlung gefolgt. Auch hielt der Hämoglobingehalt mit der Vermehrung nicht gleichen Schritt, sank vielmehr vorübergehend von 42 auf 38 pCt. Leukozyten und Lymphozyten stiegen um geringe Werte, Neutrophile und Mononukleäre fielen. Das Kind trat schon mit geringen Lymphozytenzahlen — 23 pCt. — in den Versuch ein, eine Erscheinung, die nach Naegeli bei Tuberkulose des Lymphdrüsenapparates häufiger angetroffen wird, von Traugott allerdings nicht beobachtet werden konnte. Eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit Temperatursteigerung, Appetitlosigkeit, Erbrechen machte sich im Blutbilde durch schnelles Fallen der Erythrozyten und der Lymphozyten bemerkbar. Dann folgte eine Periode der körperlichen Erholung ohne reaktive Mitbeteiligung des Knochenmarks und der peripheren Blutzellen trotz täglicher 2stündiger Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne. Erst der

intensivere Reiz der Besonnung im Freien, wahrscheinlich unterstützt durch die übrigen Faktoren der Freiluftbehandlung, brachte wieder stärkere Aenderungen der Blutzusammensetzung zustande. Wenigstens stiegen die Neutrophilen und Mononukleären, die Lymphozyten aber fielen. Diese mangelhafte Anspruchsfähigkeit des Lymphdrüsenapparates darf wohl auf die Verkäsung grosser Drüsengruppen mit ihrer Zerstörung des Lymphozyten liefernden Parenchyms zurückgeführt werden. Jedenfalls konnte der Körper nur noch grosse Einkernige für den Kampf mobil machen. Aber auch diese Fähigkeit erlosch. Es erfolgte bald ein Absinken fast aller Zellarten gleichzeitig mit einer rapiden Ausbreitung der Tuberkulose und Uebergreifen derselben auf Darm und Peritoneum, zuletzt auf die Meningen. In diesem Falle war also das Blut ein getreues Spiegelbild der Vorgänge im Organismus und zeigte sogar einmal, während der trügerischen Besserung, durch die mangelhafte Reaktion auf den Lichtreiz sicherer den fortschreitenden Verfall an als der klinische Befund. Die Reaktion auf die Bestrahlung war überhaupt nicht recht deutlich und die Aenderungen der Blutzusammensetzung eher dem Krankheitsprozess als dem Lichtreiz zuzuschreiben.

Das 2. Kind mit Lungentuberkulose, ein 4jähriges, zartes Mädchen, hatte neben einem taubeneigrossen Herd im rechten Oberlappen eine Conjunctivitis phlyctaenulosa mit Blepharospasmus. Die Bestrahlung fand 2 Monate lang nur im Freien statt, und nach Gewöhnung an den Lichtreiz ganztägig. Dabei erholte sich das Kind ausgezeichnet, die Haut bräunte sich tiefdunkel, die Phlyktäne heilte ab, der Lungenbefund blieb stationär, machte jedenfalls klinisch keine Erscheinungen. Das Blut reagierte mit einem Anstieg des Hämoglobingehaltes um 7 pCt. mit Vermehrung der Erythrozyten um etwa 600 000 im Kubikmillimeter, der Lymphozyten um 4 pCt. und der Monozyten um 6,5 pCt. Die Blutplättchen sanken von der pathologischen Höhe von 680000 im Kubikmillimeter auf den normalen Wert von 355 000. Bemerkenswert war, dass trotz des starken Lichtreizes keine unreifen Zellen des granulierten Systems auftraten und von den ungranulierten nur die jungen Lymphozyten in vermehrter Zahl ausgeschwemmt wurden. Der leichte Rückschlag in den embryonalen Typus ist eben ein Charakteristikum nur des Säuglings- und frühen Kindesalters. Wir hatten hier also eine starke Reaktion aller einkernigen Zellen parallel gehend mit der Besserung der Tuberkulose unter dem Einfluss der Bestrahlung.

Auch bei der 3. Lungentuberkulose, einem 2jährigen, kachektischen Mädchen, dessen Tuberkulose auf einen kleinen Lungenherd und die Bronchialdrüsen beschränkt blieb, ging bei künstlicher Bestrahlung die Vermehrung der ungranulierten, einkernigen Zellen, besonders der Monozyten, mit der Besserung des Krankheitszustandes Hand in Hand. Die übrigen Zahlen boten nichts prinzipiell Neues, vielleicht ist noch der Befund von sehr grossen pyknotischen Blutplättchen erwähnenswert.

Das 4. tuberkulöse Kind endlich, ein 4jähriger Junge, mit ausgedehnter Knochentuberkulose war nur 13 Tage lang mit der Quarz-



lampe bestrahlt worden, erlaubte also kein endgültiges Urteil über die Reaktionsfähigkeit des Blutes. Trotzdem liess auch er eine gewisse Parallelität zwischen dem Allgemeinverhalten des Körpers und der Reaktion der Blutzellen erkennen. Er erwies sich nämlich dem Lichtreiz gegenüber recht refraktär, sowohl in bezug auf die lokale wie die allgemeine Reaktion und die Pigmentierung der Haut, und auch das Blut liess jene Tendenz zum Ansteigen der einkernigen Zellen vermissen, zeigte sogar ein beinahe bedenkliches Absinken der Erythrozyten und Lymphozyten. Nur die Mononukleären erfuhren zum Schluss eine geringe Steigerung.

2 Säuglinge des 2. Lebenshalbjahres, beide wegen Rachitis und Anämie mit Milztumor in klinischer Behandlung, also nach der Auffassung des einen von uns an rachitischer Megalosplenie erkrankt, zeigten übereinstimmend nur geringe Reaktionsfähigkeit auf die Belichtung mit künstlicher Höhensonne. Unruhiges Schwanken der absoluten Leukozytenzahlen, Sinken der Erythrozyten und Konstanz der prozentualen Zusammensetzung des leukozytären Blutbildes, besonders mangelhafte Reaktion der Lymphozyten und grossen Mononukleären kennzeichneten das Verhalten der hämatopoetischen Organe. Auch die reichlich vorhandenen unreifen Zellen erfuhren keine wesentliche Vermehrung oder Verminderung ihrer Zahl. Allerdings konnte die Bestrahlung bei dem einen von beiden aus äusseren Gründen nur 11 Tage fortgesetzt und nur bis zu einer Dauer von 60 Minuten pro Sitzung gesteigert werden, musste bei dem anderen Kinde wegen Erbrechens bei der Bestrahlung ebenfalls nach kurzer Zeit abgebrochen werden. Soweit sich aus den kurzfristigen Versuchen überhaupt ein Schluss ableiten lässt — und das erscheint trotzdem nicht unberechtigt wegen der völligen Uebereinstimmung beider Resultate — drängt sich die Vermutung auf, dass die blutbildenden Organe, durch die Krankheit in ihrer Leistungsfähigkeit schon aufs äusserste angespannt, wegen der angeborenen konstitutionellen Minderwertigkeit den neuen Reiz nicht mehr mit erhöhter Tätigkeit beantworten konnten.

Es bleiben noch 2 Versuche zu besprechen, deren Resultate einen Vergleich zwischen der Wirkung natürlicher und künstlicher Bestrahlung nahe legen. Zwei etwa gleichalterige Mädchen des Schulalters, Rekonvaleszenten nach Myokarditis, wurden 3 bzw. 4 Wochen lang, bis zu einer Höchstdauer von 2 Stunden täglich bestrahlt, die eine nur im Freien von der natürlichen Sonne, die andere erst 12 Tage mit künstlichem Licht, dann ebenfalls im Freien. Ein auffälliger Unterschied in der Wirkung beider Lichtarten auf das Blut war nicht festzustellen, weder beim Vergleich beider Versuche, noch in bezug auf die Resultate bei derselben Patientin. Die Kinder zeigten vielmehr übereinstimmend zu Anfang Tagesschwankungen der Gesamtzahlen ohne auffällige Aenderungen der prozentualen Verhältnisse und ohne neue Gesetzmässigkeiten erkennen zu lassen, hielten dann aber nach Gewöhnung an den Reiz den früheren Blutstatus mit ziemlicher Konstanz aufrecht. Gewiss hängt das auch mit dem Stationärbleiben des Krankheitszustandes



zusammen. Prinzipiell zeigte sich aber das gleiche Verhalten wie bei dem oben erwähnten, zur Kontrolle mitbestrahlten 12jährigen Jungen.

Zusammenfassung.

Auf Grund von 220 Blutuntersuchungen an 16 Kindern kommen wir zu folgenden Ergebnissen über die Wirkung des natürlichen und künstlichen Lichtes bei dauernder Einwirkung:

1. Ein Einfluss des Lichtes auf die zelluläre Zusammensetzung des Blutes ist bei allen bestrahlten Kindern festzustellen, bei dem einen in höherem, bei dem anderen in geringerem Grade. Dieser Einfluss zeigt sich in Aenderungen der absoluten und relativen Zahlen der meisten Blutelemente, geht ferner aus dem Abklingen der Reaktion nach Aussetzen der Bestrahlung hervor. Ein unter gleichen Bedingungen gehaltenes, unbestrahltes Kontrollkind hielt demgegenüber mit grosser Zähigkeit an der Zusammensetzung seines Blutes fest.

2. Prinzipielle Unterschiede in der Wirkung natürlicher und künstlicher Belichtung konnten nicht beobachtet werden, nur quantitativ schien die Besonnung im Freien, wahrscheinlich verstärkt durch die übrigen günstigen Momente des Freiluftaufenthaltes, von intensiverer Wirkung als die künstliche Bestrahlung.

3. Die Reaktion des Blutes auf den Lichtreiz bestand in der Mehrzahl der Fälle in einer Vermehrung der ungranulierten einkernigen Zellen unter besonderer Beteiligung der grossen Mononukleären. Diese Vermehrung erfolgte zumeist auf Kosten der polymorphkernigen, neutrophilen Leukozyten, Eosinophile und Mastzellen blieben im ganzen unbeteiligt. Prinzipiell zeigte sich also als Dauerwirkung dieselbe Reaktion wie bei einmaliger intensiver Bestrahlung. Es hatte aber bei akuter Wirkung wiederholt den Anschein, als bestände die erste Reaktion der Zellen in einer Umkehrung ihrer prozentualen Zusammensetzung. Eine hohe Lymphozytenzahl zu Beginn erfuhr nicht selten eine Verminderung, eine geringe Leukozytenzahl eine Steigerung. Umgekehrt kam auch Verminderung ursprünglich hoher Leukozytenwerte zur Beobachtung. Die Neutropenie war nicht so konstant wie die Steigerung der Lymphozyten. Dementsprechend ging auch die Gesamtzahl der weissen Blutzellen nicht mit dem Steigen und Fallen der Lymphozyten oder Leukozyten parallel. Sie wechselte vielmehr unregelmässig besonders während einer langen Bestrahlungsperiode, zuweilen auch beeinflusst durch interkurrente Krankheiten, Störung des Allgemeinbefindens, so dass sich kein gesetzmässiges Verhalten aus den absoluten Zahlen ablesen liess.

4. Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl stiegen in einigen Fällen merklich und anhaltend an, besonders da, wo vorher niedrige Werte bestanden hatten und gleichzeitig eine Besserung des Allgemeinbefindens eintrat. Der Zusammenhang zwischen verbesserter Blutbildung und Bestrahlung ist also nicht eindeutig. In der Mehrzahl der Fälle



machten sich nur geringe vorübergehende Tagesschwankungen der Erythrozytenzahlen bemerkbar. Auch die Schwankungen der Blutplättchen bewegten sich in den Grenzen des Normalen, zwischen 300 000 und 400 000 im Kubikmillimeter, nur einmal erfolgte ein Absinken von pathologischer Höhe zur Norm, ohne dass die Ursache für die vorherige Vermehrung offensichtlich gewesen wäre. Erwähnenswert ist das Auftreten von grossen pyknotischen Plättchen.

5. Die Intensität der Reaktion des Blutes war zunächst abhängig von der Dauer der Bestrahlung. Lange und intensive Bestrahlung hatte auch starke Ausschläge zur Folge. Vorsichtig bemessene Anfangsdosen konnten stärkere Wirkungen nicht auslösen. In einer gewissen Phase trat besonders bei grösseren Kindern ein Verharren auf dem einmal erreichten Niveau ein. — Der Grad der Reaktion war ferner abhängig von dem jeweiligen Krankheitszustande bzw. der Reaktionsfähigkeit des Kindes. Wir konnten sowohl mangelnde Anspruchsfähigkeit bei debilen Kindern, wie das Nachlassen einer vorher guten Reaktion während einer Verschlechterung des Gesamtbefindens feststellen, so dass mit Vorsicht, wie stets bei Blutuntersuchungen, prognostische Schlüsse aus dem Verhalten des Blutes zu ziehen möglich erscheint.

6. Die Art der Reaktion auf den Lichtreiz stand 1. in Zusammenhang mit dem Alter des Kindes. Säuglinge und junge Kinder reagierten in kurzer Zeit mit einer erhöhten Zahl unreifer Zellen aller 3 Systeme, die sich vereinzelt schon im normalen Säuglingsblut finden, bei jedem Reiz aber leicht vermehrt von den Bildungsstätten abgegeben werden. Grössere Kinder zeigten diese Eigentümlichkeit nicht. — Die Art der Reaktion war 2. beeinflusst von dem Wesen der Erkrankung. Die Alteration der hämatopoetischen Organe bei der Anaemia splenica liess eine sichtbare Mehrleistung nicht zu, auch weitgehende tuberkulöse Veränderungen des Lymphdrüsenapparates beeinträchtigten die Reaktionsfähigkeit. Die übrigen Krankheiten zeigten keine charakteristischen Merkmale der Reaktion auf den Bestrahlungsreiz, gesunde und tuberkulöse, rachitische und herzkranke Kinder reagierten in prinzipiell gleicher Weise. Trotzdem darf vielleicht für die tuberkulösen Patienten, ohne dass für sie ein besonderer Typus der Reaktion aufgestellt würde, aus der Anspruchsfähigkeit auf den Lichtreiz, aus der dauernden Vermehrung der einkernigen Zellen, besonders der Mononukleären, ein prognostisches Urteil im Sinne einer Heilungsaussicht abgeleitet werden.

Die kleine Uebersichtstabelle gibt für die Gesamtleukozyten und die einzelnen Zellarten des leukozytären Systems den Prozentsatz an, in dem sie in der Gesamtzahl der Versuche gestiegen, konstant geblieben oder gefallen sind. Dabei konnte aber nur das Endresultat der Dauerbestrahlungen verwertet werden.

Es sind	Gestiegen	Konstant geblieben	Gefallen
Gesamtleukozyten	20 pCt.	40 pCt.	20 pCt.
Polynukleäre	20 „	53,3 „	26,6 „
Lymphozyten	60 „	33,3 „	6,6 „
Grosse Mononukleäre . . .	60 „	20 „	20 „

Es sei noch auf die Koinzidenz des Abklingens der Bestrahlungsreaktion mit dem Verschwinden des neugebildeten Pigments aus den Pigmentzellen des Rete Malpighi hingewiesen, der eventuell prinzipielle Bedeutung zukommt.

Im Zusammenhang berichten wir über die Ergebnisse der Blutdruckuntersuchungen. Sie bestanden in einer vorübergehenden, geringen Senkung zu Beginn des Versuches, zumeist aber in einer Konstanz der Werte. Die von Erwachsenen mitgeteilten Senkungen des Blutdrucks unter dem Einfluss der Bestrahlungen beziehen sich wohl auf vorher pathologisch erhöhte Werte, die beim Kinde sehr selten vorkommen.

Anhangsweise sei über Untersuchungen berichtet, die an einigen unserer Patienten während der Bestrahlungsperiode vorgenommen wurden und die Feststellung der Lipasen des Serums bzw. der quantitativen Aenderung dieses Gehaltes an Lipasen zum Gegenstand hatten. Ausgehend von der Annahme, dass die Lymphozyten möglicherweise ihre Fermente auch an das Serum abgeben könnten, glaubten wir mit der Vermehrung der Lymphozyten auch eine Steigerung der lipolytischen Fermente des Serums erwarten zu dürfen. Die Untersuchungen zur quantitativen Ermittelung der Serumlipasen wurden von Herrn Dr. Fontaine nach der stalagmometrischen Methode von Rona und Michaelis ausgeführt. Ihr Resultat bestätigte die oben ausgesprochene Vermutung nicht, bedeutet aber nichts für oder gegen unsere Untersuchungen, denn einmal wurde nur die Spaltung von Tributyrin untersucht; vor allem aber lässt sich von einer fehlenden Vermehrung eines humoralen Fermentes nicht auf zelluläre Vorgänge schliessen.

Literaturverzeichnis.

1) Aschenheim, Zeitschr. f. Kinderheilk. 1913. Nr. 2. — 2) Bardenheuer, cf. Rollier, Annalen der Schweizerischen balneol. Gesellsch. 1913. S. 4. — 3) Bartel, Wiener klin. Wochenschr. 1905 u. 1906. — 4) Bergel, Münch. med. Wochenschr. 1909 u. 1910. — 5) Berner, Strahlentherapie. V. — 6) Gaule, Pflüger's Archiv. 1902. — 7) Gianasso, Rif. med. 1905. Ref. in Münch. med. Wochenschr. 1905. Nr. 41. — 8) Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. II. — 9) Gutstein, Brauer's Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. Bd. XXXV. — 10) Hirschfeld, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1911, Nr. 10. — 11) Kaulen, Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 50. — 12) Steffen, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. XCVIII. — 13) Traugott, Münchener med. Wochenschr. 1920. Nr. 12. — 14) Turban, cf. Sträubli, Ergebn. d. inneren Med. u. Kinderheilk. 1913. Nr. 11. — 15) Veltmann, Diss. Giessen 1920. — 16) Waltschaff.



III.

Aus der II. medizinischen Universitätsklinik der Charité in Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Kraus).

Der Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die Adrenalinblutdruckkurve.

Zugleich ein Beitrag zur Erklärung des Wirkungsmechanismus des autonomen und sympathischen Nervensystems.

Von

Dr. **Kurt Dresel,**
Assistenten der Klinik.

(Mit 19 Kurven im Text.)

Vor einiger Zeit habe ich bestimmte Typen von Kurven veröffentlicht, wie sie entstehen, wenn man den im vegetativen Nervensystem verschieden stigmatisierten menschlichen Individuen 1 ccm der käuflichen Suprareninlösung Höchst subkutan injiziert und die anschliessend daran in bestimmten Zeitabschnitten festgestellten Blutdruckwerte aufzeichnet (1).

Dass die Injektion von Nebennierenextrakt eine Blutdrucksteigerung zur Folge hat, ist schon seit langem bekannt. Als erster haben Oliver und Schaefer (2—4) diese Tatsache beschrieben. Gleichzeitig fanden sie, dass der Effekt der Blutdrucksteigerung ein erheblich grösserer ist, wenn vorher beide Vagi durchschnitten werden. Die Ursache für den Einfluss dieser Nerven wurde schon von ihnen als zentrale Vagusreizung angesehen, die sich auch dadurch kundgab, dass im Tierexperiment die Vorhöfe für einige Zeit zum Stillstand kamen und die Ventrikel, allerdings in einem langsameren, Rhythmus weiterschlugen.

Während Biedl und Reiner (5) dieser Auffassung zustimmten, glaubte Verworn (6) nachweisen zu können, dass die nach Adrenalin beobachteten Vaguspulse nicht durch eine Erregung des Vaguszentrums hervorgerufen werden, sondern durch eine periphere Herzwirkung des Adrenalins. Er fand nämlich, dass auch nach Vagusdurchschneidung ähnliche Pulse am Herzen zu beobachten sind. Kahn (7) wies aber mit Recht darauf hin, dass Verworn zu dieser Auffassung durch Anwendung abnorm hoher Adrenalindosen gekommen ist, die ausserhalb jeder physiologischen Wirkung liegen, und dass aus den Verworn'schen Versuchen demnach nur folgt, dass auch eine direkte Herzwirkung des Adrenalins nach grossen Dosen auftreten kann, dass jedoch die zentrale Vaguserregung ausser allem Zweifel steht.

Inwiefern uns diese zentrale Vaguswirkung einen gewissen Einblick in den Mechanismus des gesamten vegetativen Nervensystems gewährt, soll später erörtert werden. Die Steigerung des Blutdrucks nach der



Adrenalininjektion ist nur ein Teil der Wirkung des Nebennierenextraktes. Langley (8) hatte gefunden, dass diese überhaupt sehr auffällig mit dem Effekt der elektrischen Reizung der sympathischen Fasern übereinstimmt, und die Erfolgsorgane niemals wie bei parasympathischer Reizung reagieren. Ausgedehnte Untersuchungen zahlreicher Autoren, von denen insbesondere Langley, Elliot, Brodie und Dixon sowie Biedl hervorzuheben sind, bestätigten diese Anschauung, und es gelang festzustellen, dass in der Tat das Adrenalin ein Gift ist, dessen Auftreten im Säftestrom des Körpers einer sympathischen Reizung gleichkommt. Diese Reizung hat ihren Angriffspunkt ausschliesslich peripher, greift aber weder die sympathische Nervenendigung noch das Erfolgsorgan selbst an, sondern ein hypothetisches Bindeglied zwischen den beiden, die sogenannte Myoneuraljunktion. Das Adrenalin wirkt ganz allgemein und gleichmässig überall dort, wo eine sympathische Innervation zu finden ist, und zwar erregend dort, wo durch sympathische Reize eine Erregung entsteht, und hemmend, wo auch die sympathische Reizung eine Hemmung verursacht. Auf die Ausnahme, die hierbei die Schweissdrüsen bilden, braucht an dieser Stelle nicht eingegangen zu werden.

Bedenken wir nun noch, dass es sich bei dem Adrenalin um einen körpereignen Bestandteil handelt, der dauernd von den Nebennieren sezerniert wird, und durch die Nebennierenvenen in den Blutkreislauf gelangt, so nimmt es nicht Wunder, dass man bald nach der Erkenntnis dieser Tatsache versucht hat, das Adrenalin zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems zu verwenden.

Loewi (9) benutzte hierzu die bei übererregbarem sympathischem Nervensystem auftretende Mydriasis nach Einträufelung einer Adrenalinlösung in den Konjunktivalsack. Vielfach wurde die Stärke der nach subkutaner Adrenalininjektion auftretenden Allgemeinerscheinungen wie Herzklopfen, Angstgefühl, Tremor in den Extremitäten, allgemeine Unruhe usw. zur Beurteilung der Ansprechbarkeit des sympathischen Nervensystems verwertet. Weiter hat man zum gleichen Zwecke die Zuckerausscheidung nach Adrenalininjektion, die von Blum (10) entdeckt worden war, zu benutzen versucht, ist aber erklärlicherweise niemals zu eindeutigen Resultaten gekommen, da die subjektiven Symptome in erheblichem Masse von der Psyche der einzelnen Patienten abhängen und die Zuckerausscheidung im Harne von verschiedenen, nicht dem Einfluss des vegetativen Nervensystems unterworfenen Faktoren mitbestimmt wird. Auch die besonders von Dziemborowski (11) propagierte Veränderung des Blutbildes kann uns nicht über den Zustand des vegetativen Nervensystems orientieren, da das Adrenalin die Zellen aus der Milz ausschwemmt, die gerade dort vorhanden sind, worauf besonders Frey (12) hingewiesen hat.

All diese Methoden beruhen also entweder auf falschen Voraussetzungen oder sie sind nicht objektiv quantitativ zu verwerten. So ist es ein unmögliches Beginnen, hieraus sichere Schlüsse auf die Erregbarkeit des sympathischen Systems ziehen zu wollen.

Falta, Newburgh und Nobel (13) haben als erste die Veränderung des Blutdrucks nach subkutaner Adrenalininjektion zur Funktionsprüfung



des vegetativen Nervensystems zu verwenden gesucht. Sie haben den Blutdruck fortlaufend alle zwei Minuten gemessen und fanden in seltenen Fällen keinen Anstieg des Blutdrucks, in anderen sehr raschen Anstieg, während die Mehrzahl der Fälle folgendermassen reagierte. „Es steigt hier der Blutdruck nach der Injektion ganz allmählich an, erreicht in 8—10 Minuten eine beträchtliche Höhe, hält sich dann auf dieser Höhe oder steigt allmählich noch weiter an und sinkt dann langsam wieder ab". Genauere zahlenmässige Angaben, aus denen sich die Blutdruckveränderungen erkennen liessen, sind von ihnen nicht gemacht worden, wenn auch aus ihren Daten schon hervorgeht, dass ein übererregbares sympathisches System besonders hohe und steile Kurven des Blutdruckanstieges nach Adrenalininjektion aufweisen muss.

Bauer (14) hat ebenfalls zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems den Blutdruck nach Adrenalininjektion gemessen. Seine Befunde konnten aber schon deshalb zu keinem Resultate führen, weil er die Bestimmung des Blutdrucks viel zu selten und meist zu völlig verschiedenen Zeiten z.B. nach 5 und 25 Minuten oder nach 20 und 40 Minuten oder nach 10 und 30 Minuten vorgenommen hat, was niemals das Bild einer Kurve ergeben konnte [s. Dresel (15)].

Meulengracht (16) hat in 5 Fällen von Asthma bronchiale nur eine ganz geringe Blutdrucksteigerung nach Injektion von $^1/_2$—1 mg Adrenalin gesehen. Dagegen fanden Faber und Schön (17), dass subkutane Adrenalininjektionen bei verschiedenen Krankheiten ungefähr die gleichen Blutdrucksteigerungen ergeben.

Es ist sehr auffallend, dass keiner dieser Untersucher sich entschlossen hat den Verlauf der Blutdruckveränderung nach Adrenalininjektion kurvenmässig genau festzulegen. Ist doch gerade der Blutdruck ein leicht messbares, objektives, quantitativ bestimmbares Symptom, von dem vorauszusehen war, dass es Unterschiede bei den verschiedenen Erkrankungen des vegetativen Nervensystems zeigen würde. So fand ich denn auch sehr bald nach Beginn diesbezüglicher Untersuchungen ganz typische Kurven.

Zur Technik ist zu bemerken, dass es sich empfiehlt, den Blutdruck zunächst etwa alle 2—3 Minuten und nach 10 Minuten alle 5 Minuten zu messen. Die Höhe des gefundenen Blutdrucks ist dann in ein Koordinatensystem in der Weise einzutragen, dass die Länge von 10 Minuten auf der Abszisse der Blutdruckveränderung von 10 mm Hg auf der Ordinate entspricht.

Bevor ich einige einschlägige Krankengeschichten mitteile, möchte ich hier kurz die in der oben erwähnten Arbeit von mir festgelegten Kurven noch einmal wiedergeben.

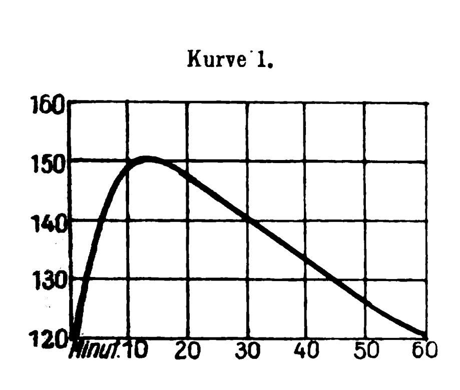
In Kurve 1 sehen wir den Typ der Blutdruckveränderung bei ausgeglichenem vegetativem Nervensystem nach subkutaner Injektion von 1 ccm der käuflichen Suprareninstammlösung.

Der Anstieg des Blutdrucks findet allmählich und zwar in einer Art parabolischen Kurve statt. Der Höhepunkt ist nach etwa 10 Minuten erreicht, er bleibt dann einige Minuten auf dieser Höhe, um nun langsam wieder zur Norm zurückzukehren.

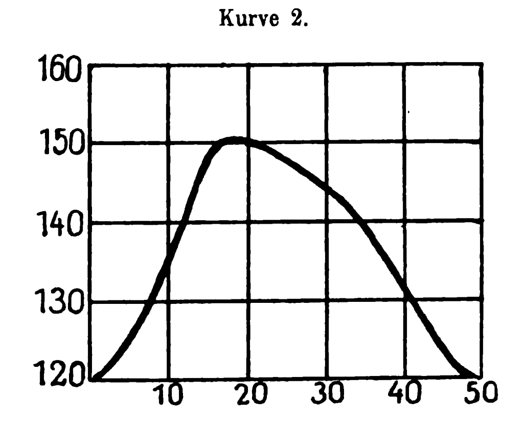


Ganz anders verhält sich die Adrenalinblutdruckkurve bei den Vagotonischen. Der geringste Grad der Verschiebung prägt sich, wie wir in Kurve 2 sehen, in der Weise aus, dass der Anstieg der Kurve

Kurve 1.

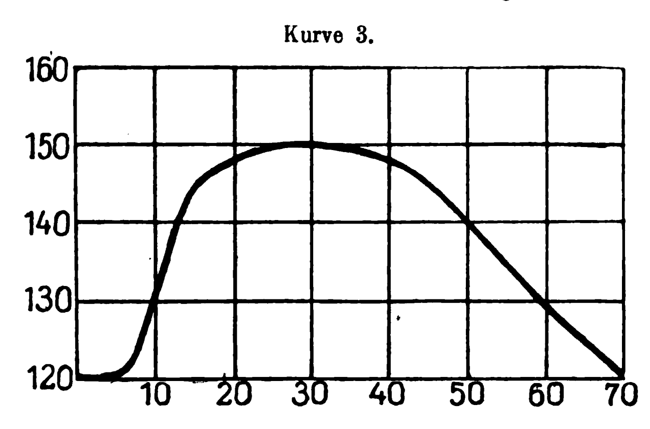


Kurve 2.



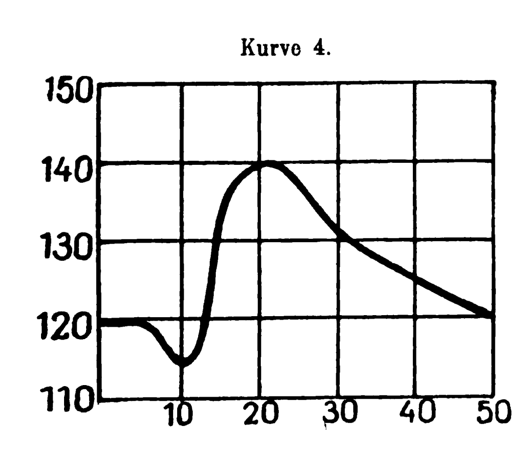
S-förmig wird. Hier erhebt sich aber die Kurve noch sofort über die Abszisse, während bei ausgesprocheneren Fällen, wie wir in Kurve 3 sehen, der Anstieg des Blutdrucks erst nach Verlauf einiger Minuten beginnt.

Kurve 3.

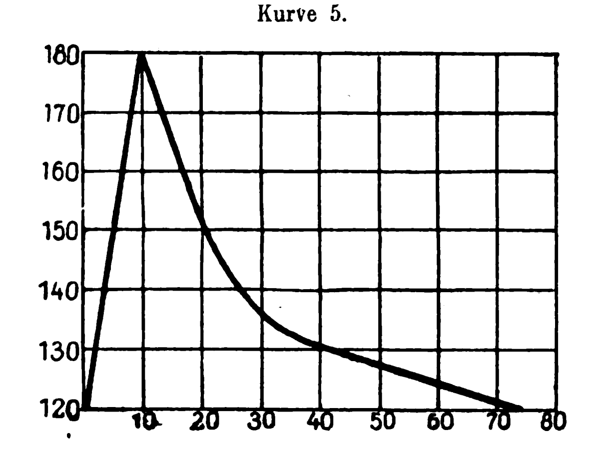


Ganz schwere Fälle zeigen Kurven ähnlich der in Kurve 4 abgebildeten. Der Blutdruck sinkt nach der Adrenalininjektion zunächst unter den Ausgangswert herab, um dann erst anzusteigen.

Kurve 4.



Kurve 5.





Hierbei ist zu bemerken, dass das primäre Absinken, das von mir zum erstenmal beobachtet wurde, manchmal noch erheblich höhern Werte zeigen kann, als in der Kurve 4 angegeben ist, wie wir später sehen werden.

Die schnell ansteigende und abnorm hohe Adrenalinblutdruckkurve, wie sie uns Kurve 5 veranschaulicht, findet sich regelmässig bei Sympathikotonischen.

Im folgenden sollen einige Krankengeschichten die Richtigkeit dieser Kurven belegen.

Pat. V., Stat. 5, 36 Jahre alt. Familienanamnese ohne Besonderheiten. Menses zuerst mit 16 Jahren, immer unregelmässig. Seit dieser Zeit Magenbeschwerden, die regelmässig besonders im Winter auftraten. Krampfhafte Schmerzen in der Magengegend, die beiderseits nach dem Gürtel zu ausstrahlen und die mitunter sehr heftig waren. Kein Brechreiz. Die Schmerzen verschwanden, wenn die Patientin ein heisses Getränk zu sich nahm oder einen heissen Umschlag machte. Zu den Zeiten, in denen die Magenbeschwerden auftraten, stellten sich auch anfallsweise „Krämpfe in der Luftröhre" ein. Während des Redens blieb ihr oft „die Luft weg". Sie muss dann tief einatmen, häufig starkes Herzklopfen, Appetit immer gut. Stuhlgang regelmässig. Vor 12 Wochen normale Entbindung. Bald darauf traten die oben beschriebenen Anfälle besonders heftig auf. Einmal Erbrechen. Stuhlgang hin und wieder angehalten. Bröcklig, reich mit Schleim überzogen.

Befund: Mittelgrosse Frau mit kräftiger Muskulatur und blassen Schleimhäuten. Zunge leicht belegt. Beim Sprechen oft eine Art Luftschnappen. Thorax ohne Besonderheiten. Tiefe Inspiration ist nicht zu erzielen, auch kein Anhalten der Luft nach Inspiration. Lungen o. B. Herzgrenzen regelrecht, schmale Aorta, Töne leise, Puls regelmässig, 85 in der Minute. Blutdruck 100 : 75 Riva-Rocci. Leib weich, in der Magengegend etwas druckempfindlich. Mageninhalt nach Probefrühstück: freie Salzsäure 10, Gesamtazidität 17. Die übrigen Organe und animales Nervensystem o. B. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Stuhlgang regelmässig, vereinzelte Schleimbeimengungen. Röntgenuntersuchung von Herz, Lungen und Magen ohne krankhaften Befund, bis auf Druckschmerzhaftigkeit am Magenfundus. Kein okkultes Blut im Stuhl.

Nachdem einige der oben geschilderten Anfälle aufgetreten waren, wird die Untersuchung des vegetativen Nervensystems vorgenommen. Bei Druck auf beide Bulbi (Aschner) geht die Frequenz von 85 auf 60 zurück. Die Schlagfolge ist sehr unregelmässig. Zunächst setzt der Puls für drei Sekunden aus und ist in der Folge klein und weich. Den Körper überfliegt eine Hitzewelle. In den Achseln verstärkte Schweissekretion. Die Prüfung der respiratorischen Arrhythmie ist wegen der schlechten Inspiration unmöglich. Die Injektion von Adrenalin verursacht kein Frösteln und kein Herzklopfen usw. Im Gegenteil äussert die Patientin spontan eine Viertelstunde nach der Injektion, dass ihr diese Spritze ein Gefühl der Erleichterung verschafft hätte. Desgleichen wirkt Atropin ausgezeichnet auf die Beschwerden der Patientin. Nach der Injektion von 1 mg Atropin. sulf. verschwinden die Schmerzen prompt und auch die Luftbeschwerden sind wie weggeblasen. Die Patientin gibt in geradezu überschwenglicher Weise ihrem Wohlbefinden Ausdruck.

Es war uns nach diesem Verhalten auf die vegetativen Gifte klar, dass es sich um Erscheinungen handelt, die in die Gruppe der vagotonischen Beschwerden gehören. Dementsprechend zeigte die Adrenalinblutdruckkurve dieser Patientin einen Verlauf, wie wir ihn in Kurve 6 sehen:



Kurve 6.

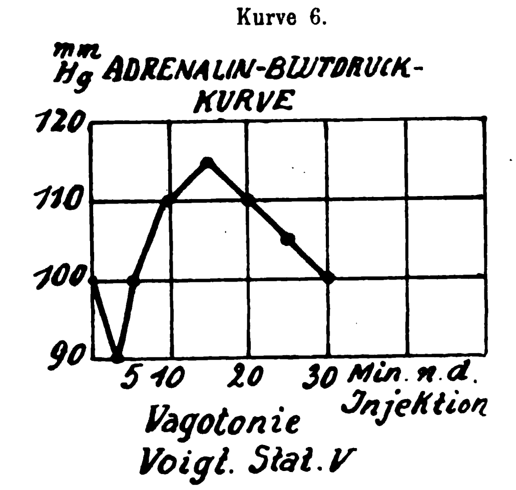


Tabelle I.

Zeit	Blutdruck
Vor der Injektion	100 mm Hg
3 Min. nach der Injekt.	90 „ „
5 „ „ „ „	100 „ „
10 „ „ „ „	110 „ „
15 „ „ „ „	115 „ „
20 „ „ „ „	110 „ „
30 „ „ „ „	100 „ „

Der Blutdruck fällt also bei dieser Patientin sofort nach der Adrenalininjektion von 100 auf 90 mm Hg herab, um dann allmählich steigend in 15 Minuten den höchsten Wert von 115 mm Hg zu erreichen und innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion wieder zur Norm herabzusinken.

Pat. W., Stat. 5, 47 Jahre. Familienanamnese ohne Besonderheit. Menses bis vor $^3/_4$ Jahren immer regelmässig. Seit dieser Zeit Menopause. Frühere Krankheiten kommen für uns nicht in Betracht. Seit etwa $2^1/_2$ Jahren leidet die Patientin an krampfartigen Schmerzen, die, im Epigastrium beginnend, beiderseits dem Rippenbogen entlang nach der Wirbelsäule und dem Halse zu ausstrahlen. Die Anfälle treten fast täglich auf, mitunter sogar mehrmals täglich. Sie werden durch plötzlichen Temperaturwechsel und geringe Anstrengungen ausgelöst, dauern etwa $^1/_2$ Stunde und sind von Brechreiz begleitet. Mitunter schleimiges Erbrechen. Stuhlgang etwa jeden dritten Tag. Appetit in letzter Zeit schlecht. Sonst keine wesentlichen Beschwerden.

Befund: Grosse kräftige Frau in gutem Ernährungszustand. Haut trocken. Zunge feucht, leicht belegt. Rachenreflex schwach auslösbar. Thorax und Lungen ohne Besonderheiten. Das Herz zeigt im Röntgenbilde die spitze Form des linken Ventrikels, wie sie von F. Kraus als typisch für das vagotonische Herz beschrieben worden ist. Aorta schmal. Töne rein, Puls regelmässig, 60 in der Minute. Blutdruck 115 : 75. Leib weich, im Epigastrium an umschriebener Stelle leicht druckempfindlich. Röntgenologisch fand sich in der Mitte des Magens eine Raffung, die während der Untersuchung unverändert bestehen blieb. In den übrigen Organen kein krankhafter Befund. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Im Stuhl kein okkultes Blut. Wassermann negativ.

Nachdem mehrere der oben erwähnten Schmerzanfälle aufgetreten waren, wurde eine Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems vorgenommen. Bei Beginn der Untersuchung Puls in Ruhe 85. Auf der Höhe der Inspiration 60 in der Minute. Beim Czermak'schen Vagusdruck 72 in der Minute. Aschner: Bei stärkerem Druck auf beide Bulbi setzt die Herztätigkeit völlig aus, bei mittlerem Druck 24 sehr unregelmässige Schläge in der Minute. Nach täglich vorgenommener Injektion von Atropin verschwinden die Beschwerden der Patientin fast völlig. Bisweilen etwa 7—8 Stunden nach der Injektion ein leichtes Druckgefühl. Bei Aussetzen der Atropinbehandlung neuerdings Auftreten von Schmerzen. Röntgenologisch zeigt sich, dass nach Atropininjektion die oben erwähnte fixe Raffung des Magens verschwunden ist.

All dies deutet darauf hin, dass es sich auch bei dieser Patientin um eine Ueberregbarkeit im parasympathischen System handelt.

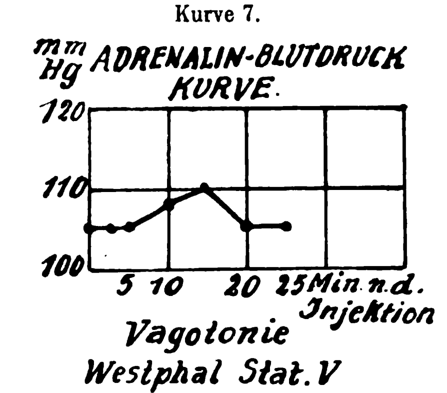


Dementsprechend verlief die Adrenalinblutdruckkurve folgendermassen (siehe Kurve 7, Tab. II):

Tabelle II.

Zeit	Blutdruck
Vor der Injektion	105 mm Hg
3 Min. nach der Injektion	105 „ „
5 „ „ „ „	105 „ „
10 „ „ „ „	108 „ „
15 „ „ „ „	110 „ „
20 „ „ „ „	105 „ „
25 „ „ „ „	105 „ „

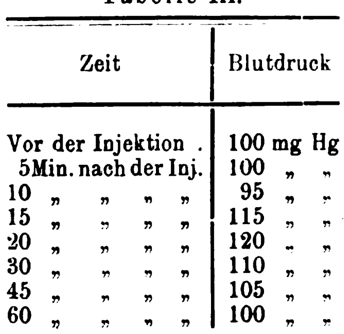
Kurve 7.



Wir sehen hier also eine S-förmig verlaufende sehr flache Adrenalinblutdruckkurve.

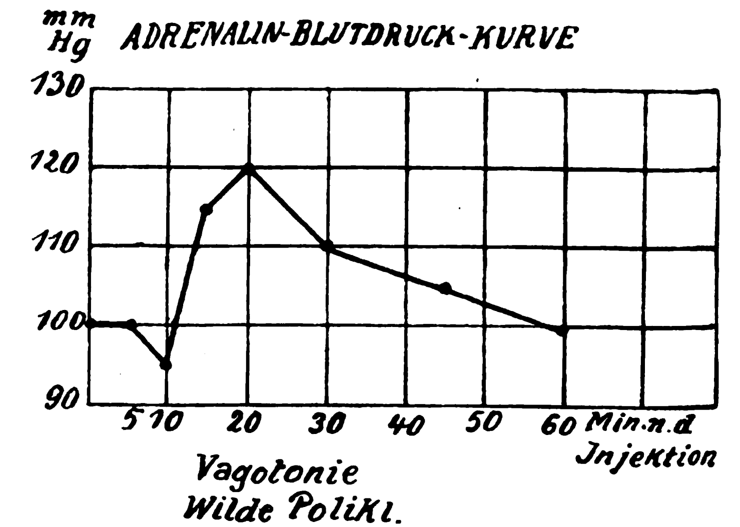
Pat. I. W., Poliklinik. Diagnose: Asthma bronchiale. Das Asthma bronchiale ist eine typische Vagusneurose, und dem entsprach auch der Verlauf der Adrenalinblutdruckkurve (siehe Kurve 8, Tab. III):

Tabelle III.



Zeit	Blutdruck
Vor der Injektion .	100 mg Hg
5 Min. nach der Inj.	100 „ „
10 „ „ „ „	95 „ „
15 „ „ „ „	115 „ „
20 „ „ „ „	120 „ „
30 „ „ „ „	110 „ „
45 „ „ „ „	105 „ „
60 „ „ „ „	100 „ „

Kurve 8.



Auch hier sehen wir also ein anfängliches Absinken des Blutdruckes nach der Injektion von Adrenalin.

Pat. F., Stat. 5, 26 Jahre, Fuhrherr. Familienanamnese ohne Besonderheit. Früher immer gesund bis auf Grippe im Jahre 1918. Seit Juli 1919 leichter Druck in der Magengegend und Schluckbeschwerden. Vor jeder Mahlzeit Appetit sehr gut. Nachdem er etwas gegessen hatte, schwand der Appetit bald. Stuhlgang meist angehalten, zeitweise Durchfälle.

Befund: Blass aussehender Patient in mässigem Ernährungszustand. Innere Organe o. B. Puls 56. Blutdruck 115 : 70. Nach Probefrühstück: Gesamtazidität 21, freie Salzsäure 13. Animales Nervensystem o. B. Im Stuhl kein okkultes Blut. Röntgendurchleuchtung des Magens ergibt völlig normalen Befund. Der Magen ist stierhornförmig und zeigt lebhafte Peristaltik. Untersuchung des vegetativen Nervensystems. Puls in Ruhe 56. Bei Aschner'schem Bulbusdruck 44. Im gleichzeitig aufgenommenen

Elektrokardiogramm fallen einzelne Ventrikelkontraktionen völlig aus. Die Vorhofszacken sind regelmässig vorhanden. Deutliche respiratorische Arrhythmie. Nach Atropin verschwinden die Beschwerden gänzlich und Patient fühlt sich danach sehr wohl. Die Adrenalininjektion hat nur eine sehr geringe Allgemeinreaktion zur Folge.

Die Adrenalinblutdruckkurve hat folgenden Verlauf (s. Kurve 9, Tab. IV):

Kurve 9.

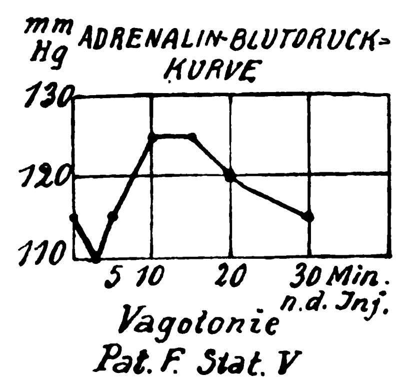


Tabelle IV.

Zeit	Blutdruck
Vor der Injektion	115 mm Hg
3 Min. nach der Injektion	110 „ „
5 „ „ „ „	115 „ „
10 „ „ „ „	125 „ „
15 „ „ „ „	125 „ „
20 „ „ „ „	120 „ „
30 „ „ „ „	115 „ „

Die Kurve sinkt in den ersten drei Minuten um 5 mm Hg ab, um dann erst allmählich anzusteigen und nach 30 Minuten ihren Ausgangswert wieder zu erreichen.

Pat. V., Poliklinik. Die Patientin sucht wegen ausgesprochener vagotonischer Erscheinungen die Poliklinik auf. Sie klagt über anfallsweises Auftreten von Salivation und Tränenträufeln. Sie schwitzt immer sehr stark, hat dabei aber kalte Hände und Füsse. Der Aschner'sche Bulbusdruck hat eine starke Verlangsamung des Pulses zur Folge, respiratorische Arrhythmie. Hyperazidität 68:42. Nach Pilokarpininjektion sehr starker Schweissausbruch und vermehrter Speichelfluss. Nach Atropin zeitweises Verschwinden der Beschwerden.

Die Adrenalinblutdruckkurve dieser Patientin verlief wie folgt (siehe Kurve 10, Tab. V):

Kurve 10.

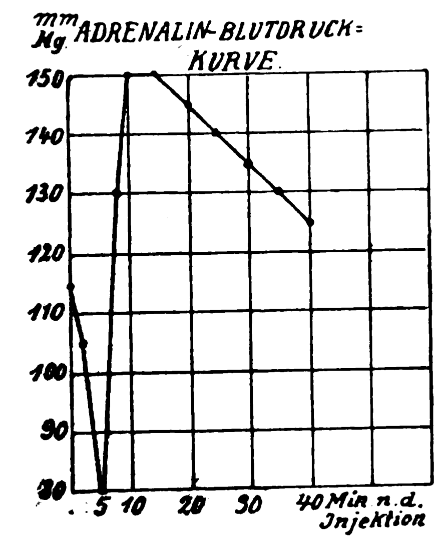


Tabelle V.

Zeit	Blutdruck
Vor der Injektion	115 mm Hg
2 Min. nach der Injektion	105 „ „
5 „ „ „ „	80 „ „
8 „ „ „ „	130 „ „
10 „ „ „ „	150 „ „
15 „ „ „ „	150 „ „
20 „ „ „ „	145 „ „
25 „ „ „ „	140 „ „
30 „ „ „ „	135 „ „
35 „ „ „ „	130 „ „
40 „ „ „ „	125 „ „

Wir sehen eine typische vagotonische Adrenalinblutdruckkurve. Der Abfall des Blutdrucks von 115 auf 80 mm Hg ist der stärkste, den ich bisher nach einer Adrenalininjektion zu beobachten Gelegenheit hatte.



Zur Illustration des Kurvenverlaufs bei Sympathikotonischen eignet sich vorzüglich ein Fall, den Herr Retzlaff aus unserer Klinik beschrieben hat (18).

Es handelte sich um einen 46 Jahre alten Patienten mit Hirschsprung'scher Krankheit, dessen vegetatives Nervensystem untersucht wurde, um eventuell hieraus Schlüsse auf die Aetiologie dieses Leidens ziehen zu können.

Irgendwelche Erscheinungen von Störungen des vegetativen Nervensystems an Augen, Haut usw. waren nicht zu erkennen. Aschner, Czermak, Erben völlig negativ. Keine respiratorische Arrhythmie. Die Injektion von Physostigmin hatte keinerlei Einwirkung auf das Befinden, Speichelfluss trat nicht auf. Blutdruck und Puls blieben fast völlig unverändert. 2 mg! Atrop. sulf. waren ebenfalls ohne jeglichen Einfluss auf Befinden, Blutdruck und Puls.

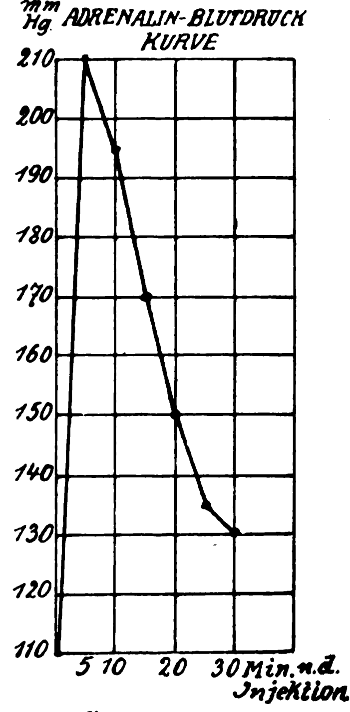
Die Injektion von 1 mg Suprarenin dagegen hatte eine ausserordentlich starke Wirkung. Das Gesicht wurde blass, es traten Schmerzen in Kopf und Brust auf. Tremor des ganzen Körpers, beschleunigte Atmung, stark beschleunigter arrhythmischer Puls.

Die Adrenalinblutdruckkurve hatte folgenden Verlauf (siehe Kurve 11, Tab. VI):

Tabelle VI.

Zeit	Blutdruck
Vor der Injektion	110 mm Hg
5 Minuten nach der Injektion . .	210 „ „
10 „ „ „ „ . .	195 „ „
15 „ „ „ „ . .	170 „ „
20 „ „ „ „ . .	150 „ „
25 „ „ „ „ . .	135 „ „
30 „ „ „ „ . .	130 „ „

Kurve 11.



Sympathikotonie
Pat L. Stat. II

In diesem Falle, der bei der physikalischen wie bei der pharmakologischen Prüfung keinerlei Zeichen einer erhöhten Vagusempfindlichkeit aufwies, zeigte die Adrenalinblutdruckkurve einen kolossal steilen hohen Anstieg von 110 auf 210 mm Hg innerhalb von 5 Minuten. Dann fiel der Blutdruck zuerst schnell, dann langsam wieder ab.

Die Kurve ist so typisch, dass es sich erübrigt, hier mehrere mit dem gleichen Befunde wiederzugeben. Man sieht ähnliche Kurven, insbesondere in den Fällen von Basedow, die bei nicht vagotonischen, sondern mehr sympathikotonischen Individuen entstanden sind. Näher auf diesen Punkt einzugehen ist überflüssig, da Herr Grunenberg aus unserer Klinik hierüber ausführlich berichten wird.



Schon in meiner ersten Veröffentlichung über die Adrenalinblutdruckkurve habe ich für das verschiedene Verhalten derselben eine Erklärung gegeben, die ich noch heute aufrecht erhalte. Bei konsequenter Verfolgung dieser Theorie kommt man aber zu noch viel weitgehenderen Schlüssen über den Wirkungsmechanismus des vegetativen Nervensystems. Diese Ueberlegungen sollen im folgenden auseinandergesetzt werden.

Eppinger und Hess (19) haben in ihrer grundlegenden Arbeit über die Vagotonie das Verhalten des vegetativen Nervensystems durch ein Gleichnis zu erläutern versucht. Die antagonistische Wirkung verschiedener Pharmaka wie Pilokarpin, Atropin und Adrenalin in der Weise, dass autonome Reizung und Sympathikuslähmung einerseits, Sympathikusreizung und autonome Lähmung andererseits symptomatisch übereinstimmen, verglichen sie mit einem Wagebalken, der, im Gleichgewicht befindlich, den äquilibrierten Tonus der beiden Systeme darstellen soll, dessen Gleichgewicht aber durch Aufsetzen eines Gewichts auf der einen Seite in derselben Weise gestört wird, wie wenn man auf der anderen ein Gewicht abnimmt.

Dieses Gleichnis setzt voraus, dass bei Reizung in einem System sich das andere völlig passiv verhält. Dem ist aber nicht so. Ich habe weiter oben bei der Besprechung der experimentellen Tierversuche über die Blutdruckwirknng des Adrenalins gezeigt, dass der Nachweis gelungen ist, dass mit der sympathischen Erregung durch das Adrenalin eine zentrale Vaguserregung einhergeht. So kommt es, dass ein restloses Auswirken des Adrenalins verhindert wird.

Diese Einrichtung ist äusserst zweckmässig. So wird erreicht, dass das vegetative Nervensystem immer bestrebt ist, eine gewisse Gleichgewichtslage wiederherzustellen. Sympathikus und Vagus sind im Effekt antagonistisch; um aber die Funktionen, die von ihnen beherrscht werden, nicht von einem Extrem in das andere fallen zu lassen, müssen sie in ihrer Wirkungsweise Synergisten sein. Tritt in dem einen System eine Erregung auf, so muss das andere ebenfalls in Funktion treten, um wenn irgend möglich das Gleichgewicht wiederherzustellen.

Das Wagebalkengleichnis Eppinger und Hess' wird dem nicht gerecht. Hier sehen wir nur den Antagonismus; wird auf die eine Wagschale ein Gewicht gelegt, so erhält sie das Uebergewicht, ohne dass auf der anderen Seite dem in irgend einer Weise entgegengearbeitet wird. Den wirklichen Verhältnissen entpricht ein anderes Gleichnis. Vergegenwärtigen wir uns den Vorgang beim Spiel des Tauziehens. Auf jeder Seite eines Taues steht eine Partei von Kämpfern. Zunächst ist das Tau nur so beansprucht, dass es nicht auf den Boden herabhängt. Gleiche Kräfte wirken auf beiden Seiten. Wird das Zeichen zum Kampf gegeben, und beginnt auf der einen Seite die Partei ihre Kräfte zu vervielfachen, um das Tau zu sich herüberzuziehen, so wehrt sich sofort die andere Partei und sucht den Angriff abzuwehren. Es kommt zu einem Hin und Her, aber wenn die Stärke beider Parteien gleich ist, so gelingt es immer, das ursprüngliche Gleichgewicht wieder zu erreichen.

So müssen wir uns auch den Kampf zwischen Vagus und Sympathikus vorstellen. Auch sie ziehen nach verschiedenen Seiten an demselben



Strang, auch sie reagieren auf jede Kraftanstrengung der anderen Seite, die einer stärkeren Erregung entspricht. Beide vervielfachen aber nur ihre Bemühungen, sobald ein Angriff des einen sie dazu zwingt. Lässt der Angriff nach, so kann auch die Verteidigung sich Ruhe gönnen.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn die Kräfte auf beiden Seiten verschieden verteilt sind. Auch dann besteht zwar in der Ruhelage ein Gleichgewicht, greift aber die stärkere Partei an, so gelingt es ihr bald, trotz aller Gegenwehr der anderen den Sieg davonzutragen. Auch die schwächere Partei kann den Kampf beginnen. Sobald sie aber den Angriff durch ein vermehrtes Ziehen am Tau kundgibt, löst sie eine Verteidigung der stärkeren Seite aus, die nun ihrerseits bald die Initiative ergreift und wiederum den Kampf zu ihren Gunsten entscheidet.

Uebertragen wir dies Gleichnis auf den speziellen Fall, wie wir ihn im Verhalten des vegetativen Nervensystems nach der Injektion von Adrenalin, dem ausgesprochenen Erreger des Sympathikus, auf Grund der Blutdruckkurve oben geschildert haben.

Normalerweise finden wir die parabolisch ansteigende Kurve, die allmählich wieder zur Norm abfällt (siehe Kurve 1). Wir müssen annehmen, dass das normale vegetative Nervensystem auf beiden Seiten mit gleichen Kräften arbeitet. Durch die Injektion des Adrenalins wird die Kraft auf der einen Seite abnorm gesteigert und der Blutdruck steigt an. Würde das sympathische System allein hemmungslos seinen Einfluss geltend machen, so müsste der Blutdruck, wie wir es auch beim sogenannten Sympathikotonischen zu sehen gewohnt sind (siehe Kurve 5), sofort steil in die Höhe schnellen bis die Kraft des Adrenalins verbraucht ist. Ist aber das vegetative Nervensystem in ordnungsmässigem Zustand, so überlässt der antagonistische, also Blutdruck herabsetzende Vagus nicht ohne Kampf dem Sympathikus seinen Sieg. Mit voller Kraft setzt sofort seine Verteidigung ein und nur ganz allmählich muss er sich dem Uebergewicht des durch Adrenalin in seiner Kraft gesteigerten Sympathikus beugen.

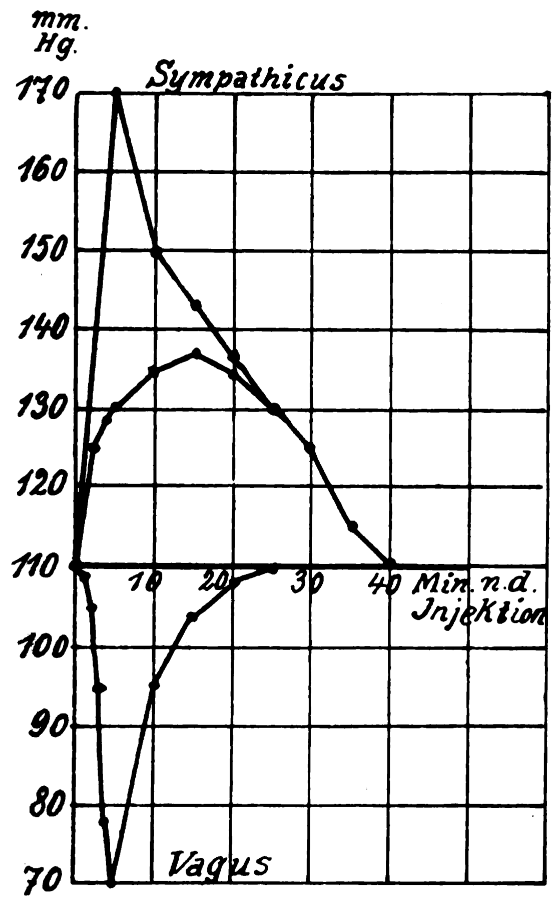
Anders liegen aber die Verhältnisse bei der sogenannten Vagotonie. Hier ist der Vagus von vornherein in einem Zustand der Ueberlegenheit gegenüber dem Sympathikus. Wird dieser nun durch die Adrenalininjektion gereizt, so entspricht dies zunächst einem Angriff der schwächeren Partei. In den ersten Minuten, in denen das Adrenalin noch nicht voll zur Wirkung gekommen ist, kann der den Angriff parierende Vagus je nach der Menge der vorhandenen überschüssigen Kraft entweder den Anstieg des Blutdrucks im Beginn der Kurve verhindern, oder gar seine selbst dem mässig gereizten Sympathikus gegenüber noch grössere Kraft erlaubt es ihm, eine Blutdrucksenkung hervorzurufen. (Siehe die oben mitgeteilten Kurven von Vagotonischen.) Trotzdem wird aber nach einigen Minuten der Blutdruck wieder ansteigen, denn erstens wird mit jedem Augenblick die Kraft des Sympathikus durch die sich steigernde Adrenalinwirkung wachsen, zweitens aber wird allmählich der Gegenzug des Vagus dadurch vereitelt, dass das Adrenalin zur vollen Wirkung gelangt ist. Biedl hat nämlich gezeigt, dass auf dem Höhepunkt der Adrenalinwirkung bei Reizung des Vagus keine Hemmung des Herzens, bei Reizung des



N. depressor keine Blutdrucksenkung zustande kommt, dass also das autonome System völlig ausgeschaltet ist. So kommt es, dass auch beim Vagotonischen der Blutdruck allmählich wieder ansteigt, nicht aber eine grössere Höhe erreicht und dann zur Norm zurückkehrt, wenn die Kraft des Adrenalins nachlässt.

Um die Entstehung der verschiedenen Formen der Adrenalinblutdruckkurven aus dem geschilderten Kampf von Sympathikus und Vagus noch besser zu veranschaulichen, mögen die folgenden Kurven dienen.


Kurve 12.



Entstehung der normalen ADRENALIN-BLUTDRUCK-KURVE. Die mittlere Kurve ist die Resultante aus der oberen und unteren Kurve, welche den Einfluss des Adrenalins auf den Sympathikus und Vagus darstellen.

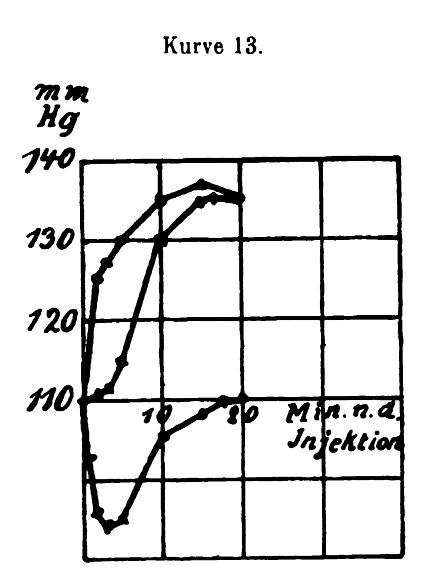
In Kurve 12 sehen wir zunächst die steil nach oben gerichtete sympathikotonische Kurve, die entsteht, wenn vom Vagus aus keinerlei Widerstand geleistet wird. Tritt dieser jedoch, wie es normalerweise geschieht, in Erscheinung, so sucht er den Anstieg des Blutdrucks so gut es geht zu verhindern. Dem möge die nach unten gerichtete Kurve Ausdruck geben. Wie wir oben auseinandergesetzt haben, ist die Vaguswirkung nicht so lange anzunehmen wie die Sympathikuswirkung. Auch dem ist in der Zeichnung Rechnung getragen. Errechnen wir nun aus der Sympathikuskurve und der antagonistischen Kraft des Vagus die in jedem Augenblick vorhandene Wirkung auf den Blutdruck, so entsteht die mittlere allmählich ansteigende und allmählich wieder abfallende Kurve, wie sie beim normalen vegetativen System zu finden ist.

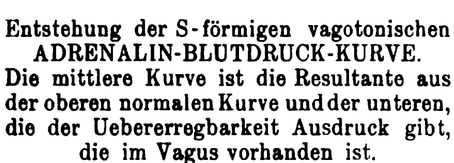
Aehnlich stellen die Kurven 13 und 14 die Entstehung der S-förmigen und negativen vagotonischen Blutdruckkurve aus der normalen dar. Die mittleren Kurven sind errechnet aus der normalen Kurve, wie sie in Kurve 12 gefunden wurde, und der abwärts gerichteten Kurve, die in beiden Abbildungen die mehr oder minder starke Uebererregbarkeit des autonomen Systems wiedergibt.

Einen Beweis für die Richtigkeit meiner Auffassung über die Theorie der Adrenalinblutdruckkurve wie über ihre klinische Bedeutung sehe ich zunächst in der Tatsache, dass es gelingt, eine vagotonische Adrenalinblutdruckkurve durch vorherige reichliche Atropinmedikation, also durch Ausschaltung des Vagus in eine typisch sympathikotonische zu verwandeln.

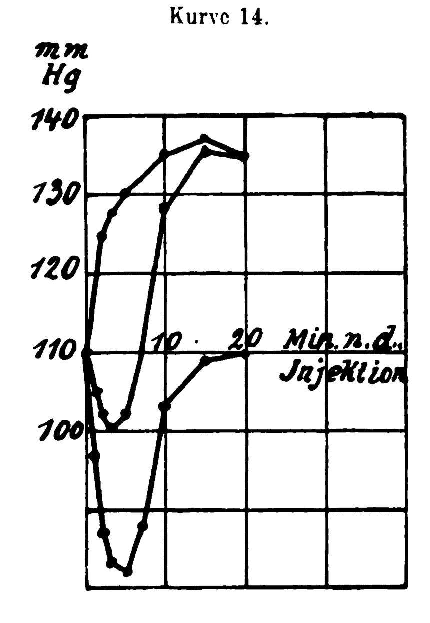
Der Versuch wurde in der Weise angestellt, dass zuerst wie gewöhnlich die Adrenalinblutdruckkurve ermittelt wurde. Daraufhin erhielt der Patient 3 Tage lang 3 mal täglich je $^1/_2$ mg Atropin. sulf. in Pillenform. Hierdurch wurden gleichzeitig die vagotonischen Beschwerden in den beiden

Kurve 13.




Entstehung der S-förmigen vagotonischen ADRENALIN-BLUTDRUCK-KURVE. Die mittlere Kurve ist die Resultante aus der oberen normalen Kurve und der unteren, die der Uebererregbarkeit Ausdruck gibt, die im Vagus vorhanden ist.

Kurve 14.

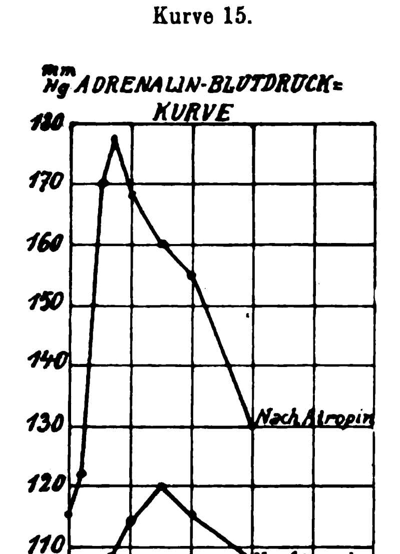


Entstehung der negativen vagotonischen ADRENALIN-BLUTDRUCK-KURVE. Die mittlere Kurve ist die Resultante aus der oberen normalen Kurve und der unteren, die die sehr starke Uebererregbarkeit im Vagus darstellt.

später zu schildernden Fällen prompt zum Schwinden gebracht. Am 4. Tage wurde zunächst der Blutdruck gemessen. Eine Injektion von 1 mg Atropin. sulf. subkutan verabfolgt, dann 1 Stunde gewartet, um die Wirkung auf den Blutdruck abklingen zu lassen, nun neuerdings der Blutdruck gemessen, um sicher zu gehen, dass er seine vor der Injektion festgestellte Höhe wieder erreicht hat, was regelmässig der Fall war. Im Anschluss hieran wurde nun wiederum die Adrenalinblutdruckkurve aufgenommen.

Ich gebe hier zwei derartige Untersuchungen wieder, die so gleichartig ausgefallen sind, dass sie gemeinsam besprochen werden können. (Siehe die Kurven 15 und 16 sowie Tab. VII und VIII.)

Kurve 15.




Kurve 16.

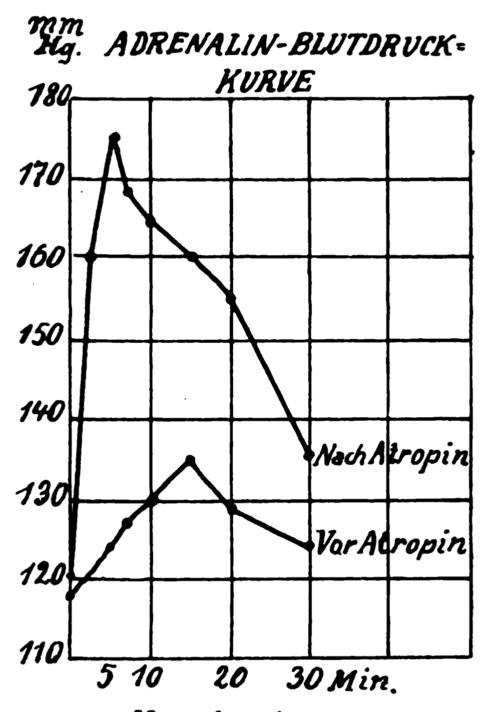


Tabelle VII (Pat. Dellmann).

Zeit	Blutdruck	
	vor Atropin	nach Atropin
V. d. Injektion von Adrenalin	102 mm Hg	115 mm Hg
2 Min.n.d.Inj.	100 „ „	122 „ „
5 „ „ „ „	105 „ „	170 „ „
7 „ „ „ „	109 „ „	178 „ „
10 „ „ „ „	114 „ „	168 „ „
15 „ „ „ „	120 „ „	160 „ „
20 „ „ „ „	115 „ „	155 „ „
30 „ „ „ „	108 „ „	130 „ „

Tabelle VIII (Pat. Borchert).

Zeit	Blutdruck	
	vor Atropin	nach Atropin
V. d. Injektion von Adrenalin	118 mm Hg	120 mm Hg
2 Min.n.d.Inj.	120 „ „	160 „ „
5 „ „ „ „	124 „ „	175 „ „
7 „ „ „ „	127 „ „	168 „ „
10 „ „ „ „	130 „ „	164 „ „
15 „ „ „ „	135 „ „	160 „ „
20 „ „ „ „	129 „ „	155 „ „
30 „ „ „ „	124 „ „	135 „ „

In beiden Fällen sehen wir vor der Atropinmedikation eine typisch vagotonische Kurve. Im Falle Dellmann mit dem paradoxen negativen Beginn, im Falle Borchert mit dem langsam trägen Anstieg. Nachdem nun durch Atropin der Vagus gelähmt war, entsteht bei beiden Patienten die typische steil- und hochansteigende sympathikotonische Kurve.

Aus Tierversuchen ist längst die Verstärkung der Adrenalinwirkung durch Atropin bekannt. Obige Kurven sollen nur zeigen, dass wirklich der Verlauf der Adrenalinblutdruckkurve beim Menschen bedingt ist durch den mehr oder minder starken Einfluss des Vagus[1]).

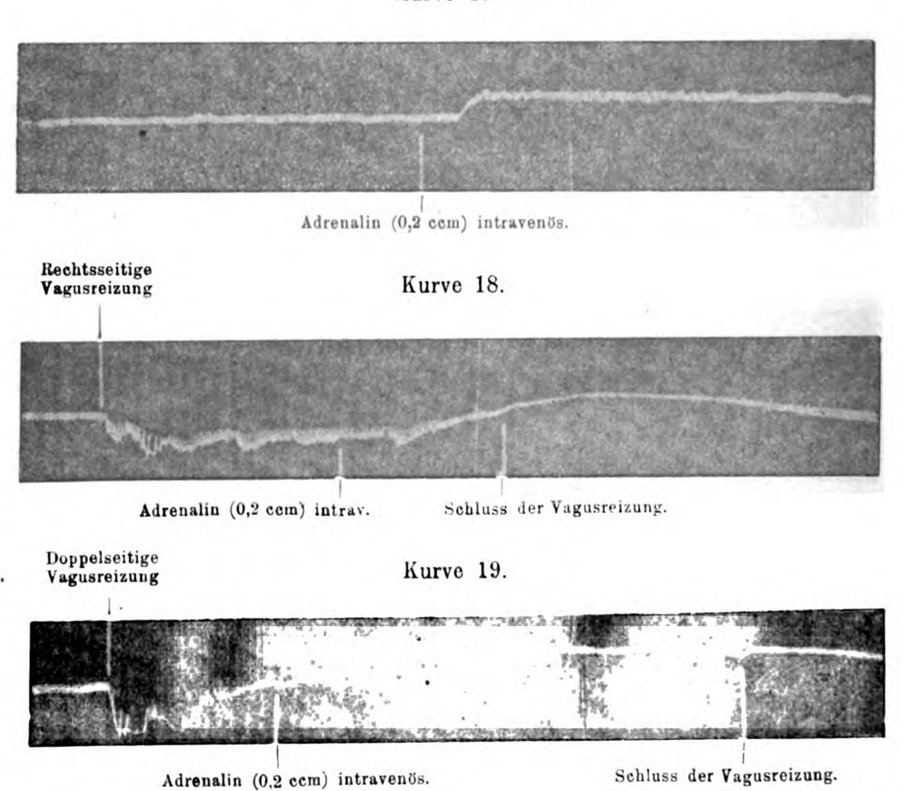
1) Anmerkung bei der Korrektur: Nach den von Schiff und Bálint im Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 94, S. 1, kürzlich mitgeteilten Beobachtungen scheinen die Verhältnisse bei Kindern etwas anders zu liegen.



Auch die Befunde, die Herr Grunenberg in unserer Klinik an Basedowkranken vor und nach der Operation erhoben hat, und die demnächst mitgeteilt werden sollen, lassen sich zur Begründung meiner Auffassung verwerten. Ich hatte bei der Untersuchung verschiedener Fälle von Basedow festgestellt, dass sich manchmal eine sympathikotonische, manchmal eine vagotonische Adrenalinblutdruckkurve findet. Es fiel mir jedoch bald auf, dass niemals bei derartigen Patienten eine Kurve mit negativem Beginn auftrat. Die Ursache hierfür ist darin zu suchen, dass, wie wir längst wissen, die Hyperfunktion der Schilddrüse eine Aktivierung der Sympathikuswirkung entstehen lässt. Dementsprechend konnte auch Grunenberg feststellen, dass nach der Operation regelmässig ein Niedrigerwerden der Adrenalinblutdruckkurve zu beobachten ist, und zwar auch der schon vorher als vagotonisch zu bezeichnenden. Diese Veränderung scheint mir ebenfalls meine Ansicht zu stützen, dass die Adrenalinblutdruckkurve ein gutes Bild gibt, wie in jedem einzelnen Falle die Zusammenarbeit von Vagus und Sympathikus beschaffen ist.

Dass eine stärkere Erregung im Vagus die Form der Adrenalinblutdruckkurve ändert, konnte ich auch im Tierversuch nachweisen.

Kurve 17.



Beim Kaninchen wurde die Karotis und der Vagus am Halse freigelegt, eine Kanüle in die Karotis hineingebunden und durch Verbindung mit einem Schreibhebel der Blutdruck fortlaufend auf einer rotierenden Trommel aufgezeichnet.

Wurde dem Kaninchen intravenös 0,2 ccm der Suprareninlösung 1 : 1000 injiziert, so stieg wenige Augenblicke später der Blutdruck ziemlich steil an, um bald ein Plateau zu erreichen und sehr langsam wieder zur Norm abzufallen. (Den Anstieg des Blutdrucks siehe Kurve 17.)

Nun wurde der Vagus zunächst rechtsseitig, später doppelseitig elektrisch gereizt und gewartet, bis der abgesunkene Blutdruck wieder zur Norm zurückgekehrt war. Wurde dann unter fortdauernder Vagusreizung die gleiche Menge Adrenalin injiziert, so entstand wie beim Vagotoniker ein S-förmiger träger Anstieg des Blutdrucks (siehe die Kurven 18 und 19).

Sowohl die Kurven der Vagotonischen wie auch die experimentellen Untersuchungen zeigen uns deutlich den schon oben erwähnten Synergismus der beiden in ihrer Wirkung antagonistischen Systeme des vegetativen Nervensystems.

Zur Weiterführung dieses Gedankens ist es notwendig, auf die Streitfrage einzugehen, ob wir es beim Vagotonischen wirklich mit einem erhöhten Tonus im erweiterten Vagus, wie Eppinger und Hess annahmen, zu tun haben. Meiner Ansicht nach ist auf diesen Punkt wenigstens bei der Beurteilung der klinischen Ergebnisse Eppinger und Hess' allgemein ein zu grosses Gewicht gelegt worden. Natürlich ist es von grossem theoretischem Interesse, wie ein derartiger Symptomenkomplex zustande kommt, praktisch aber handelt es sich vielmehr um die Frage, ob das von Eppinger und Hess beschriebene Krankheitsbild überhaupt existiert. Daran ist meiner Meinung nach nicht mehr zu zweifeln (siehe auch Dresel, „Die Neurosen des vegetativen Nervensystems", in dem demnächst erscheinenden zweiten Band von Brugsch's Ergebnissen der gesamten Medizin). Eppinger und Hess waren sich wohl bewusst, dass Tonus und Reizbarkeit nicht identische Begriffe sind. Aus ihren Auseinandersetzungen (l. c. S. 11 und 12) geht hervor, dass sie unter erhöhtem Tonus nichts anderes verstehen wollen, als eine leichtere Ansprechbarkeit auf Reize irgendwelcher Art. So führen sie als Beispiel für ein tonisierendes nicht direkt erregend wirkendes Pharmakon das Strychnin an, von dem wir wissen, dass es eine grössere Ansprechbarkeit für Reize hervorruft. Was wir in den Fällen von Vagotonie vor uns haben, ist aber auch nichts anderes als eine gesteigerte Ansprechbarkeit im Gebiete des Vagus, eine Uebererregbarkeit, oder Herabsetzung der Reizschwelle. Vielleicht wäre es richtiger gewesen, statt Vagotonie „Vagolabilität" zu sagen, nachdem aber das von Eppinger und Hess eingeführte Wort so allgemein bekannt geworden ist, wäre es unzweckmässig, ein neues dafür zu setzen. Notwendig ist nur, dass man sich über das, was es besagen will, völlig im klaren ist.

Anders liegen die Dinge mit der Behauptung Eppinger und Hess', dass, „ein hoher Tonus" in einem System eine erhöhte Erregbarkeit im anderen „fast ausschliesst" (l. c. S. 13). Das „fast" schrieben sie schon deshalb, weil sie in Gemeinschaft mit Plötzl (20) bei manchen Nervenkrankheiten und Psychosen zu klinischen und pharmakologischen Resultaten gekommen waren, die dem von ihnen theoretisch geforderten und praktisch vielfältig gefundenen Antagonismus zwischen Pilokarpin- und Adrenalinwirkung entgegen standen. Sie hatten geglaubt, dass Menschen,



die auf Adrenalin stark empfänglich sind, dem Pilokarpinreiz weniger zugänglich sein müssen und umgekehrt. Somit glaubten sie also, das Vorkommen einer Uebererregbarkeit im gesamten vegetativen Nervensystem zuerst ganz, später fast ganz ausschliessen zu können.

Demgegenüber wurde von zahlreichen Autoren wie Petrén und Thorling (21), Falta und Kahn (22), Falta, Newburgh und Nobel (13), Bauer (14) und vielen anderen gezeigt, dass dieser Antagonismus der Adrenalin- und Pilokarpinwirkung in einer grossen Zahl von Fällen nicht vorhanden ist. Dies wurde auf das Vorhandensein einer allgemeinen Uebererregbarkeit zurückgeführt.

Während also Eppinger und Hess unter dem Banne des pharmakologischen Antagonismus, des Tonusbegriffes und des Wagebalkengleichnisses sich eine gleichzeitige starke Reaktion auf Adrenalin und Pilokarpin theoretisch nicht vorstellen konnten, wurde von anderen Autoren das Vorkommen einer allgemeinen Uebererregbarkeit festgestellt, aber eine befriedigende Erklärung hierfür nicht gegeben.

In dieser Beziehung können wir weiterkommen, wenn wir uns die Ergebnisse der Adrenalinblutdruckkurve, wie ich sie oben geschildert habe, zu Nutze machen. Wir haben festgestellt, dass insbesondere die negative Kurve, das Abfallen des Blutdrucks kurz nach der Adrenalininjektion nur zu erklären ist durch einen Synergismus von Sympathikus und Vagus in dem Sinne, dass bei Reizung des Sympathikus der Vagus ebenfalls gereizt wird und so die Sympathikuswirkung teilweise oder ganz paralysiert wird.

Stellen wir uns nun vor, dass sowohl autonomes wie sympathisches System übererregbar sind. In unserem Gleichnis würde das einer Stärkung beider Parteien an den Enden des Taues entsprechen. Leicht können wir aus diesem Gleichnis ablesen, dass unter diesen Verhältnissen eine Aenderung in der Funktion des vegetativen Systems nicht eintreten könnte. Würden wir bei einem so beschaffenen System die Adrenalinblutdruckkurve aufnehmen, so müsste sich eine normale Kurve ergeben. Aber dies ist nur ein Beispiel. Auch die Pilokarpinreizung wie die Atropinmedikation könnten nur Wirkungen haben, wie sie auch der Normale aufweist.

Diese sogenannte Uebererregbarkeit im vegetativen Nervensystem, worunter allgemein die leichte Ansprechbarkeit sowohl auf autonome wie auf sympathische Gifte verstanden wird, muss also auf einer ganz anderen Grundlage beruhen. Mit Absicht habe ich oben mit besonderem Nachdruck den Synergismus von Vagus und Sympathikus betont. Dieser Synergismus ist es, der eine solche Reaktion auch bei noch so starker aber gleichmässiger Steigerung der Erregbarkeit im vegetativen Nervensystem unmöglich macht. Wir müssen also annehmen, dass bei starker Reaktion auf alle vegetativen Gifte dieser Synergismus ausgeschaltet ist. Er entspricht in unserem Gleichnis dem Bestreben beider Parteien, der anderen den Sieg nicht zu überlassen. Wie dort durch den Willen der Kämpfer das Hin- und Herwogen des Taues bewirkt wird, müssen wir auch beim vegetativen Nervensystem ein zentrales Geschehen annehmen, das genau die Tätigkeit der beiden Systeme überwacht und rechtzeitig seine Impulse dorthin sendet, wo ein Unterliegen zu drohen scheint. Ich nehme also nicht etwa an, dass das Adrenalin selbst neben der erregenden Wirkung



auf den Sympathikus auch einen Reiz auf das Vaguszentrum ausübt, sondern dass bei jeder sympathischen Erregung zentral eine Vagusreizung erfolgt, um so gewissermassen eine geordnete Bewegung zustande kommen zu lassen.

Ich möchte darauf hinweisen, wie ähnlich die Verhältnisse beim animalen Nervensystem liegen. Wie Herr F. H. Lewy aus unserer Klinik kürzlich berichtet hat (23), entsteht bei der Beugung eines Fingers schon Bruchteile von Sekunden nach dem Auftreten eines elektrischen Stromes im Beuger auch ein Strom im Strecker. Die Nützlichkeit dieses Verhaltens leuchtet ohne weiteres ein. Sowohl bei Innervierungen im vegetativen Nervensystem wie im animalen ist dafür gesorgt, dass keine ausfahrenden Bewegungen eintreten, dass die Funktionen nicht von einem Extrem in das andere fallen.

Ist dagegen dieser Mechanismus ausgeschaltet, so bedarf es garnicht einer Steigerung der Erregbarkeit, nicht einer Herabsetzung der Reizschwelle um stärkere als normale Reaktionen auf alle vegetativen Gifte in Erscheinung treten zu lassen. Natürlich werden die Ausschläge noch stärker sein, wenn ausserdem eine Uebererregbarkeit vorhanden ist. Auch die Möglichkeit ist gegeben, dass nur in einem der beiden Systeme die Reizschwelle herabgesetzt ist. Dann wird, wenn auch beide Systeme leicht ansprechen, in dem einen ein Ueberwiegen festzustellen sein.

All diese Verhältnisse können wir wiederum an unserem Gleichnis erörtern. Die Ausschaltung des Synergismus dokumentiert sich dadurch, dass das Gehirn beider Parteien nicht mitarbeitet, mit anderen Worten, dass auf beiden Seiten des Taus Maschinen ziehen. Solange gleiche Kraft eingeschaltet ist, befindet sich das Tau in Ruhelage. Wird auf einer Seite die Kraft der Maschine vermehrt, so zieht sie die andere zu sich herüber und umgekehrt. Arbeitet auf einer Seite eine Maschine mit einer Höchstleistung von z. B. 50 Pferdekräften, auf der anderen eine solche von 40, so wird, sobald in beiden eine kleine gleiche Kraft z. B. 20 Pferdekräfte eingeschaltet ist, ein Gleichgewicht bestehen, auch jetzt wird, wenn volle Kraft in der kleinen Maschine gegeben wird, das Tau nach ihrer Seite gerissen werden. Mit viel grösserer Geschwindigkeit wird dies aber geschehen, wenn die grössere Maschine auf volle Kraft gestellt wird. Sherrington hat gezeigt, dass bei jeder reflektorischen Reizung sowohl dem Protagonisten wie dem Antagonisten Reize zustreben, die aber nach dem Gesetz der gemeinsamen Endstrecke zu nächst nur den Protagonisten erreichen können und erst dann zum Antagonisten gelangen, wenn die Bewegung im Protagonisten aufgehört hat. Diesen Vorgang nennt Sherrington sukzessive Induktion. F. H. Lewy hat diese Bezeichnung auf den oben geschilderten Vorgang bei der Beugung des Fingers übertragen [Vortrag auf dem Neurologenkongress Leipzig 1920 (24)]. Die sukzessive Induktion gilt demnach nicht nur für Reflex-, sondern auch für Willkürbewegungen.

Die gleiche Funktion, die zur sukzessiven Induktion im animalen Nervenapparat führt, können wir, wie ich glaube, nach meinen Darlegungen mit gewisser Berechtigung auch für das vegetative Nervensystem vorhanden ansehen. Auch hier entsteht normalerweise immer sowohl im



Protagonisten wie im Antagonisten eine Erregung. Wird der Sympathikus auf irgend eine Weise in erhöhte Funktion gesetzt, so springt der Reiz auf den zentralen Parasympathikus über und läuft von hier aus zum Erfolgsorgan und umgekehrt, wenn der Reiz zuerst im Parasympathikus entsteht. Da Sympathikus und Vagus jedoch keine gemeinsame Endstrecke haben, wie wir es im animalen System finden, so muss die gleichzeitige Erregung auch gleichzeitig sich auswirken können. Dass die Annahme einer derartigen Reizübertragung auch mit unseren anatomischen Kenntnissen sehr gut vereinbar ist, geht daraus hervor, dass in dem dorsalen Vaguskern in der Medulla oblongata Ursprungszellen sowohl für den Parasympathikus wie für den Sympathikus enthalten sind. So nimmt von hier aus, wie Brugsch, Dresel und Lewy (25) gezeigt haben, der Reiz des in sympathischen Bahnen verlaufenden Zuckerstichs seinen Ausgang, ebenso beginnen aber von diesem „vegetativen Oblongatakern" (Lewy) zahlreiche parasympathische Bahnen ihren Weg zu den verschiedenen Organen.

Die von vielen Autoren berichtete sogenannte Uebererregbarkeit im vegetativen Nervensystem können wir demnach nur verstehen, wenn wir annehmen, dass dieser Regulationsmechanismus fortgefallen ist, der, dem Vagus und Sympathikus übergeordnet, normalerweise dafür sorgt, dass durch einen Synergismus beider Systeme möglichst schnell bei Erregung des einen oder anderen ein Gleichgewicht wieder hergestellt wird.

In meiner ersten Veröffentlichung über die Adrenalinblutdruckkurve bin ich nur auf die Verhältnisse eingegangen, wie sie sich beim Vagotonischen und Sympathikotonischen finden. Bei der sogenannten Uebererregbarkeit im gesamten vegetativen Nervensystem muss natürlich ebenfalls die Hemmung des Vagus hinsichtlich des Blutdruckanstieges fortfallen und eine verhältnismässig steile Kurve entstehen. Dann aber wird das Vorhandensein anderer Symptome, die auf eine leichte Ansprechbarkeit auch des Vagus hindeuten, uns zeigen, dass es sich nicht etwa um einen reinen Sympathikotonus handelt.

Aus der vagotonischen Adrenalinblutdruckkurve, wie ich sie oben beschrieben habe, können wir jedoch ohne weiteres ablesen, dass die Reizschwelle im Vagus herabgesetzt ist, dass er also auf jeden Reiz leicht anspricht. Ferner aber können wir daraus erkennen, dass der Synergismus zwischen Vagus und Sympathikus, der dem Antagonismus dieser beiden Systeme als übergeordnet anzusehen ist, tadellos funktioniert.

Literaturverzeichnis.

1) K. Dresel, Die Blutdruckveränderungen nach Adrenalininjektion als Gradmesser für den Tonus im autonomen und sympathischen Nervensystem. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 35. — 2) Oliver und Schaefer, On the physiological action of the suprarenal capsules. Journ. of. Physiol. 1894. Bd. 16. S. 1. — 3) Dieselben, On the physiological action of extracts of the suprarenal capsules. Ebenda. 1895. Bd. 17. S. IX. — 4) Dieselben, The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. Ebenda. 1895. Bd. 18. S. 230. — 5) Biedl und Reiner, Studien über Hirnzirkulation und Hirnödem. 1. Mitteilung über das Vagusphänomen bei hohem Blutdruck. Pflüg. Arch. 1898. Bd. 73. S. 385. — 6) Verworn, Zur Analyse



der dyspnoischen Vagusreizung. Arch. f. Anat. u. Phys. 1903. S. 65. — 7) Kahn, Beobachtungen über die Wirkungen des Nebennierenextraktes. Arch. f. Anat. u. Phys. 1903. S. 522. — 8) Langley, Sympathische und verwandte nervöse Systeme der Wirbeltiere (autonomes nervöses System). Erg. d. Phys. 1903. Bd. 2. S. 818. — 9) Loewi, Ueber eine neue Funktion des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes melitus. Arch. f. exp. Patholog. u. Pharmak. 1908. Bd. 59. S. 83. — 10) Blum, Ueber Nebennierendiabetes. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901. Bd. 71. — 11) Dziemborowsky, Die Vagotonie, eine Kriegskrankheit. Therapie der Gegenwart. 1915. S. 105. — 12) Frey, Der Einfluss des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild. Zeitschr. f. exp. Med. 1913. Bd. 2. S. 38. — 13) Falta, Newburgh und Nobel, Ueber die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. 4. Ueber Funktion und Konstitution. Zeitschr. f. klin. Med. 1911. Bd. 72. S. 97. — 14) Bauer, Zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 107. S. 39. — 15) Dresel, Die Blutdruckwirkung des Adrenalins. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 44. — 16) Meulengracht, Erfahringer of Bemaerkninger om Adrenalin Uhandling ved Asthma bronchiale. 1913. N. f. L. Nr. 47. (Zit. nach Faber und Schön, siehe Nr. 17.) — 17) Faber und Schön, Ueber pharmakologische Funktionsproben mit besonderer Rücksicht auf die Neurasthenie. Zeitschr. f. klin. Med. 1916. Bd. 83. S. 319. — 18) Retzlaff, Zur Hirschsprung'schen Krankheit. Berliner klin. Wochenschr. 1920. Nr. 14. — 19) Eppinger und Hess, Die Vagotonie. Sammlung klin. Abhandl. über Path. u. Ther. d. Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen. Berlin 1910. H. 9 u. 10. — 20) Plötzl, Eppinger und Hess, Ueber Funktionsprüfungen des vegetativen Nervensystems bei einigen Gruppen von Psychosen. Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 51. S. 1831. — 21) Petrén und Thorling, Untersuchungen über Vorkommen von Vagotonus und Sympathikotonus. Zeitschr. f. klin. Med. 1911. Bd. 83. S. 27. — 22) Falta und Kahn, Klinische Studien über Tetanie mit besonderer Berücksichtigung des vegetativen Nervensystems. Zeitschr. f. klin. Med. 1912. Bd. 74. S. 108. — 23) F. H. Lewy, Die Grundlage des Koordinationsmechanismus einfacher Willkürbewegungen. Zeitschr. f. d. gesamt. Neurol. u. Psych. 1920. Bd. 58. S. 310. — 24) Derselbe, Tonusprobleme in der Neurologie. Untersuchungen zur Bewegungskoordination. II. Ebenda. 1921. Bd. 63. S. 256. — 25) Brugsch, Dresel und Lewy, Beiträge zur Stoffwechselneurologie. I. Mitt.: Zur Stoffwechselneurologie der Medulla oblongata. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1920. Bd. 21. S. 358.



IV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Marburg a. d. Lahn.

Die Wirkung von deazetyliertem Helleborein auf das Froschherz.

Von

Prof. Dr. med. **Ernst Frey,**

Assistenten am Institut.

(Mit 3 Kurven im Text.)

I. Einleitung.

Als ich die Verhältnisse der Refraktärzeit unter der Wirkung einer Anzahl von Stoffen, so auch der Digitaliskörper, prüfte, fand ich bei älteren Helleboreinlösungen eine gänzlich andersartige Beeinflussung des Herzens, als dem Helleborein selbst zukommt. Bei der leichten Zersetzlichkeit solcher Glykosidlösungen musste also ein Umwandlungsprodukt des Helleboreins der Urheber dieser Wirkung sein, und zwar entsteht nach den Untersuchungen von Sieburg[1]) durch die Einwirkung von Alkali ein deazetyliertes Helleborein sehr leicht, während die hydrolytische Abspaltung des Zuckers durch Säuren langsamer vor sich geht und zum Auftreten eines unlöslichen Stoffes (oder zweier) von violetter Farbe führt. Alle Abbauprodukte des Helleboreins, sowohl das Anazetyl als auch das Helleboretin sind wesentlich unwirksamer als der Ausgangskörper, auch wenn der Abbau durch Fermente erfolgt, wie schon Holste[2]) ermittelt hatte. Ich stellte mir also deazetyliertes Helleborein dar und fand, dass diesem die Wirkung älterer Helleboreinlösungen zukommt. Es ist dabei auffallend, dass der Einfluss unveränderten Helleboreins dem des deazetylierten Körpers am Herzen grade entgegengesetzt ist.

Aeltere Helleboreinlösungen nehmen ein etwas gelblich gefärbtes Aussehen an, reagieren sauer, schäumen noch stark, geben aber keine Reduktion mit Fehling'scher Lösung und zeigen erst nach Kochen mit Säuren diese Reaktion wie auch die violette Verfärbung. Zur Darstellung des Deazetylproduktes verfuhr ich wie Sieburg in der Weise, dass ich das Glykosid mit n/5 NaOH auf dem Wasserbade eine Stunde lang erhitzte und dann die Lösung zum Versuch mit HCl neutralisierte. Wenn man die empirische Formel $C_{21}H_{34}O_{10}$, die Sieburg[1]) aufstellte (das Molekül ist das dreifache davon), zu Grunde legt und annimmt, dass immer ein

1) E. Sieburg, Ueber Helleborein. Arch. d. Pharmazie. 1913. Bd. 251. H. 2 u. 3. S. 154.

2) A. Holste, Ueber das Verhalten der Stoffe der Digitalingruppe gegen Fermente (Enzyme). Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 68. S. 321.



Molekül Essigsäure auf obige Formel entfällt, so ist unter diesen Umständen die Abspaltung der Essigsäure eine fast quantitative. So wurden nach dem Erhitzen von 0,4866 g Helleborein (im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet) mit 20 ccm n/5 NaOH beim Zurücktitrieren mit n/10 HCl unter Lackmus als Indikator 10,4 ccm vermisst, die auf die Essigsäure entfielen, während theoretisch 10,9 ccm hätten fehlen sollen, es war also 95,5 pCt. der abspaltbaren Essigsäure gefunden worden. Eine solche Lösung weist dieselben Eigenschaften auf, wie eine alte Helleboreinlösung, sieht leicht gelblich aus, schäumt stark, reduziert nicht, wird beim Kochen mit Säuren violett und gibt dann die Reduktion des Kupfers.

Die Herzwirkung des Helleboreins gleicht ganz der Digitaliswirkung: es kommt zu Frequenzhalbierung und später zu systolischem Stillstand des Herzens. Straub[1]) hat für die Antiarinvergiftung als Beispiel der Digitaliswirkung nachgewiesen, dass die Frequenzhalbierung auf Verlängerung der refraktären Phase beruht, die allmählich einsetzt, bis sie das Intervall zweier Leitungsreize überschreitet und dann die Frequenzhalbierung auftreten lässt. Er konstatierte gleichzeitig denselben Mechanismus der Wirkung auch für das Helleborein. Dass sich auch der systolische Stillstand auf die gleiche Erscheinung zurückführen lässt, nämlich auf die Behinderung des Aufbaus der potentiellen Energie, habe ich[2]) kürzlich gezeigt. Man muss dabei annehmen, dass die Aufstapelung der potentiellen Energie in der Form einer zersetzbaren Vorstufe der Kontaktionssubstanz vor sich geht, aus welcher durch den Reiz die Kontraktionssubstanz in Freiheit gesetzt wird. Der Vorgang der Erschlaffung des Muskels sowohl wie des Herzens beruht auf dem Wiederaufbau der Kontraktionssubstanz zu ihrer Vorstufe, wodurch die Kontraktionssubstanz schnell wieder verbraucht wird. Ist nun der Wiederaufbau gehemmt, kenntlich an der Verlängerung der refraktären Phase des Herzens, so bleibt die Kontraktionssubstanz länger bestehen, und es bildet sich die Tendenz zu systolischer Verkürzung aus. Und man kann nun rechnerisch alle diese Erscheinungen am Herzen ableiten, wie sie die tatsächliche Beobachtung ergibt. Um diese Verhältnisse konkreter darzustellen, ist es zweckmässig, die wahrscheinlichen Stoffe selbst anzuführen und von Milchsäuremuttersubstanz als des Masses der potentiellen Energie zu sprechen, aus welcher durch den Reiz die eigentliche Kontraktionssubstanz, die Milchsäure, in Freiheit gesetzt wird, welche dann die Verkürzung des Muskels — etwa durch Quellung — veranlasst. Sofort aber nach Freiwerden der Milchsäure setzen die aufbauenden Prozesse wieder ein und damit auch ein Verbrauch der Milchsäure, weswegen eine Einzelzuckung die vorhandene Milchsäure inbezug auf die Kraftenfaltung nicht ausnutzt und erst ein tetanischer Reiz dem Aufbau das Gleichgewicht hält, indem er immer die inzwischen gebildete Muttersubstanz wieder zersetzt und so die Milchsäure einige Zeit auf der grösstmöglichsten

1) W. Straub, Ueber die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901. Bd. 45. S. 346.

2) E. Frey, Ein Versuch, den Verlauf der Kontraktion am Herzen und Muskel auf Stoffwechselvorgänge zurückzuführen. Pflüg. Arch. 1920. Bd. 184. S. 156.



Höhe hält. Am Herzen, wo der Organismus im Gegensatz zur willkürlichen Muskulatur Einzelzuckungen anwendet, verlaufen die Prozesse der Erholung langsamer, wodurch einerseits die einmal entstandene Milchsäure besser für den Erfolg der Zusammenziehung ausgenutzt wird, andererseits aber kurze Zeit nach einem Reiz noch nicht genügende Mengen neuer zersetzbarer Muttersubstanz angehäuft sind, weswegen am Herzen dem Reiz eine refraktäre Phase folgt. Durch die Digitalissubstanzen wird nun der Wiederaufbau der Milchsäure zu ihrer Vorstufe verzögert, so dass die Refraktärzeit verlängert ist, was, wie Straub (a. a. O.) zeigte, zur Frequenzhalbierung führt, was aber auch die einzelnen Zuckungen vergrössert (= therapeutisches Stadium der Digitaliswirkung) und späterhin durch Bestehenbleiben der Milchsäure den systolischen Stillstand herbeiführt. Die Digitalissubstanzen hemmen also den Wiederaufbau der Milchsäure zu ihrer Vorstufe, lassen ihn langsamer verlaufen, und aus dieser Verzögerung des Wiederaufbaus lassen sich alle Erscheinungen der Digitaliswirkung ableiten. —

Um so mehr überraschte mich die Beobachtung, dass sich nach der Beibringung von deazetylierten Helleboreinlösungen Erscheinungen zeigten, welche sämtlich auf eine Beschleunigung des Wiederaufbaus der potentiellen Energie hindeuten. Die Zuckungen wurden kleiner, die Refraktärzeit ist verkürzt, es besteht die Möglichkeit, Extrasystolen ohne Pause zu interpolieren, die Möglichkeit der Superposition zweier Zuckungen und des Tetanus, alles Beobachtungen, welche auf einen schnellen Wiederaufbau der Milchsäure zu ihrer Muttersubstanz schliessen lassen. Und es wird sich zeigen, dass eine Anzahl von Einzelheiten hier wie beim Studium der Strychninvergiftung[1]) es gewesen sind, welche die Gedanken auf Anschauungen hinlenken mussten, wie sie in meinen Auseinandersetzungen über die Beziehungen des Stoffwechsels des Muskels und den Erscheinungen bei der Kontraktion beschrieben wurden[2]).

II. Die Erscheinungen der Vergiftung mit deazetyliertem Helleborein.

Das isolierte Froschherz schlug bei diesen Versuchen an der Straubschen Kanüle und wurde durch zwei Elektroden gereizt, deren eine die Klemme an der Herzspitze war, deren andere in den Kanüleninhalt tauchte. Es wurde mit 0,6 ccm Ringerlösung gespeist, welcher ein oder zwei Tropfen der Giftlösung zugesetzt wurden. Bei Einzelreizungen kamen nach Abblenden der Schliessungsschläge nur die Oeffnungsschläge zur Wirkung, und zwar während des ganzen Versuches in gleicher Stärke (7 cm Rollenabstand bei 4 Volt im primären Stromkreis einer sich durch das ganze Institut erstreckenden Leitung der Akkumulatoren im Keller); diese Stromstärke war etwas grösser als der Schwellenreiz. Die Versuche verliefen alle übereinstimmend; und ich gebe einige typische Beispiele aus einer grossen Reihe von Versuchen wieder.

1) E. Frey, Die Wirkung des Strychnins auf die Refraktärperiode und die Ueberleitungszeit des Froschherzens. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1920. Bd. 87. S. 377.

2) Derselbe, Ein Versuch, den Verlauf der Kontraktion am Herzen und Muskel auf Stoffwechselvorgänge zurückzuführen. Pflüg. Arch. 1920. Bd. 184. S. 156.



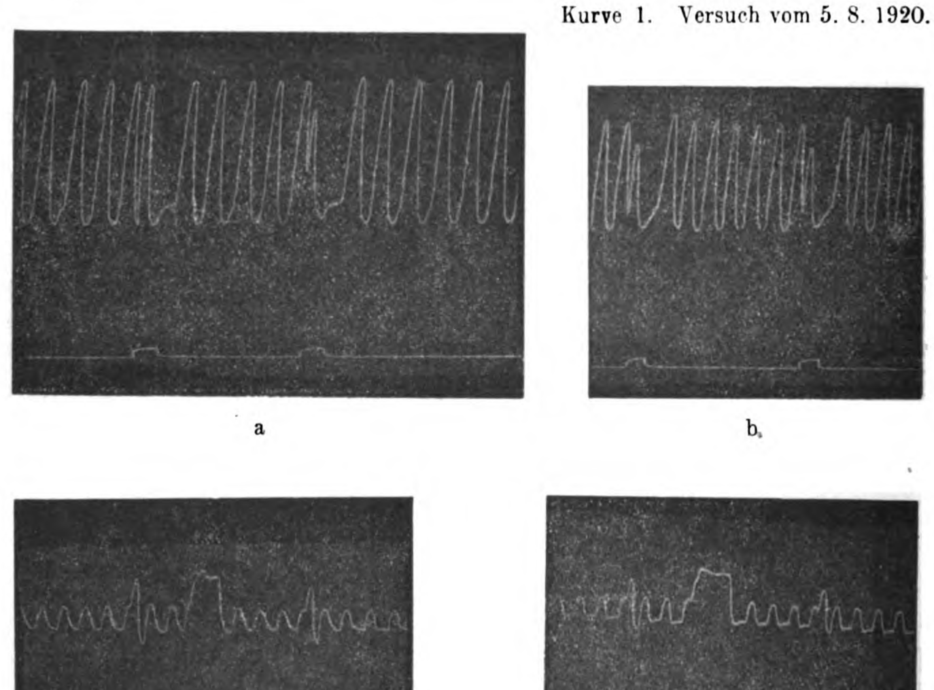
Zunächst soll an der Hand eines Versuches mit deazetyliertem Helleborein eine Darstellung der Erscheinungen gegeben werden, und ich werde jeweils zum Vergleich Beobachtungen mit alten Helleboreinlösungen anführen und einige Einzelheiten abbilden, welche sämtlich aus einem beschleunigten Aufbau zu folgern sind.

Bei der Vergiftung mit deazetyliertem Helleborein werden zuerst die Pulsationen kleiner, die Reaktion auf einen elektrischen Reiz bleibt anfangs normal. In diesem Stadium erweist sich — wie auch in anderen Versuchen — die refraktäre Phase als verkürzt der Norm gegenüber. Diese Erscheinung ist auf eine schnellere Bereitstellung, auf einen beschleunigten Wiederaufbau der Milchsäuremuttersubstanz zurückzuführen, und dieser kann verschiedene Ursachen haben. Es hinterlässt nämlich jede Zuckung hemmende Produkte für den folgenden Aufbau der potentiellen Energie, und zwar sind sie in der durch die Milchsäure in Freiheit gesetzten Kohlensäure zu suchen, welche gleichzeitig ein Endprodukt der Verbrennungen ist und die energieliefernden Oxydationen beeinträchtigt. Daher verzögern grosse Systolen den Aufbau mehr als kleine. Wenn also eine kleinere Pulshöhe dadurch zustandekommt, dass dem Reiz weniger zersetzbare Muttersubstanz zur Verfügung stand, so ist auch die Milchsäure und dementsprechend auch die Kohlensäure an Menge geringer, und der Aufbau geht schneller vor sich. Andererseits müssen die Zuckungen ebenfalls kleiner werden, wenn der Wiederaufbau beschleunigter von statten geht, weil damit ein schnellerer Verbrauch der Milchsäure einhergeht. Also aus welchen Gründen immer die Pulse kleiner werden, die Refraktärzeit muss dabei abnehmen. Und wenn wir bei kleinen Pulsen die Refraktärzeit verkürzt finden, so kann dies einmal auf einer geringeren Menge Kontraktionssubstanz zur Zeit des Reizes beruhen, andererseits auf einer Beschleunigung des Wiederaufbaus aus einem anderen Grunde. Wenn man annimmt, dass die Reaktionen, welche den Wiederaufbau der Milchsäuresubstanz bedingen, schneller vor sich gehen, etwa durch Beschleunigung des Aufbaus selbst oder durch schnellere Abdiffusion der CO_2 oder durch Förderung der Energie liefernden Oxydationen, so würde dies beide Beobachtungen erklären: einmal die Verkleinerung der Pulse und andererseits die Verkürzung der Refraktärzeit. Man kann also sagen, dass zwar die Verkürzung der Refraktärperiode bei gleichzeitiger Verkleinerung der Pulshöhe einen Beweis für eine besondere Beschleunigung der Aufbaureaktionen nicht abgibt, dass aber beide Beobachtungen sich aus einer solchen ableiten lassen. Ein Beweis für einen solchen (vorläufig angenommenen) beschleunigten Wiederaufbau ist die Möglichkeit der Superposition, die sich weiterhin zeigt. Aber schon vorher erkennt man, dass es zum Wegfall der kompensatorischen Pause nach einer Extrasystole kommt, eine Erscheinung, welche ebenfalls eine Deutung im Sinne einer Förderung der aufbauenden Prozesse durch das deazetylierte Helleborein zulässt. Das Fehlen der kompensatorischen Pause zeigt sich nun anfangs nur nach kleinen, frühen (d. h. der normalen Zuckung sehr schnell folgenden) Extrasystolen, und bei einem etwas später applizierten Reiz, der zu einer grösseren Extrasystole führt, ist die kompensatorische Pause noch vorhanden; aus zwei



Gründen, erstens hinterlässt die kleine, d. h. frühe Extrasystole auch wenig hemmende Kohlensäure, und zweitens stand dem Wiederaufbau eine längere Zeit zur Verfügung, so dass in diesem Falle der normale Leitungsreiz schon wieder mehr zersetzbare Substanz vorfindet, als wenn die Extrasystole spät ausgelöst wurde. Und wir sehen auch in späteren Stadien des Versuches, auch nach vollständiger Ausbildung der Superpositionen, dass gelegentlich, eben nach späten Extrasystolen, noch mal

Kurve 1. Versuch vom 5. 8. 1920.

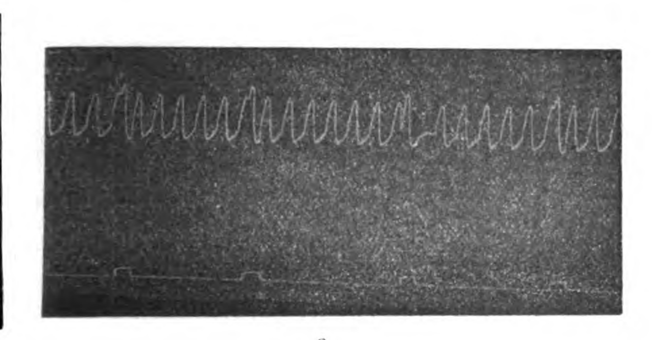


a) Normal.
b) 2 Minuten nach 2 Tropfen 0,5 proz. deazetyliertes Helleborein auf 0,6 ccm: Kleinere Pulse, normales Verhalten bei einem Extrareiz.
c) Nach 6 Minuten: Die Extrasystole superponiert, nach frühen Extrasystolen Fehlen der kompensatorischen Pause, nach späten Erscheinen derselben.
d) Nach 13 Minuten: Desgleichen; Superposition deutlicher.
e) Nach 17 Minuten: Superposition und Tetanus.

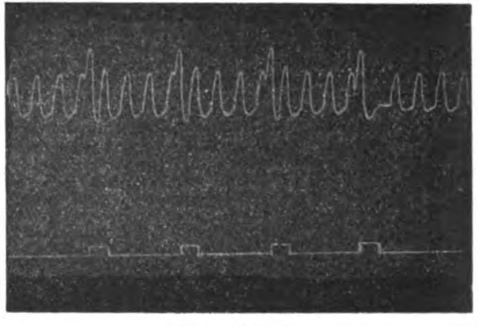
eine kompensatorische Pause zu beobachten ist. Bald entwickelt sich nun eine Phase der Vergiftung, in welcher die Möglichkeit der Superposition besteht, wo also die Extrasystole ein höheres Niveau erreicht als die normale Zuckung, und gleichzeitig das Herz die Fähigkeit zu tetanischer Zusammenziehung erlangt. Diese beiden sich nun zeigenden Erscheinungen des Herzens stellen den Beweis dar, dass der Wiederaufbau der Milchsäure zu ihrer Muttersubstanz beschleunigt ist, dass sich abnorm zeitig nach Eintreffen des Leitungsreizes schon wieder grössere Mengen

zersetzbarer Substanz gebildet haben, die ausreichen, um die Zuckung durch Beginn von einem höheren Nullpunkt aus über das gewöhnliche Niveau zu treiben, und den schnell sich folgenden tetanischen Reizen zur Verfügung stehen. Also beruhte, wie wir jetzt schliessen können, auch die Abnahme der Pulshöhe und die Verkürzung der Refraktärzeit auf einem solchen beschleunigten Wiederaufbau. — Endlich werden die Zuckungen immer kleiner, und es tritt ein Aussetzen der Kammerpulse

Rana esculenta-Herz an Straub'scher Kanüle.



c



d



g



h

f) Nach 18 Minuten: Superposition und Tetanus.
g) Nach 23 Minuten: Superposition nicht nur der Extrasystolen, sondern auch der ersten normalen Zuckung nach derselben, wenigstens, wenn sie spät ausgelöst wurde.
h) Nach 6 Stunden: Ventrikel steht, nur der Vorhof schlägt; aber immer noch Superposition bei zwei sich schnell folgenden Reizen (in alter Stärke) und Tetanus; letzterer wird bei längerem Bestehen immer unvollständiger.

(Siehe Bemerkungen über Muskarinvergiftung nach Versuchen von Rhodius u. Straub.)

ein, dessen Ursache in einer Schwächung der Ueberleitung (etwa Ueberleitungzeit $= \infty$) oder der absoluten Menge zersetzbarer Substanz zu suchen ist. Dabei ist der Aufbau selbst immer noch nach Stunden beschleunigt, wenn auch die Gesamtmenge Muttersubstanz für den Leitungsreiz vielleicht unterschwellig bleibt. Denn auch dann noch, wenn auf der Kurve nur noch die Vorhofskontraktionen zu sehen sind, lösen elektrische Reize in alter Stärke die vorher beobachteten Erscheinungen aus, die Superposition und den Tetanus.

Man wird vielleicht die Frage stellen, worauf ein solcher beschleunigter Aufbau beruhen könnte, aber man kann aus dem beobachteten Bruttoeffekt der Beschleunigung über die einzelnen zugrunde liegenden Reaktionen nichts aussagen. Denn es ergibt sich ein solcher schnellerer Aufbau einmal bei Förderung der Aufbaureaktion selbst (nach Art einer katalytischen Reaktionsbeschleunigung), ferner bei Verbesserung des Abdiffundierens der hemmenden Kohlensäure und endlich auch durch Förderung der Oxydationen, welche die Energie zum Aufbau liefern müssen, Verhältnisse, die ich an anderer Stelle ausführlich rechnerisch verfolgt habe[1]).

Diese Beobachtungen erinnern an die gleichen Erscheinungen bei der Muskarinvergiftung, welche ebenfalls auf einem beschleunigten Wiederaufbau beruhen. Auch verschiedene Einzelheiten lassen sich aus diesem schnellen Aufbau erschliessen, die im Gegensatz zur normalen langsamen Rückverwandlung der Milchsäure zu ihrer Vorstufe beim Herzen stehen. So bilden Rhodius und Straub[2]) auf Tafel III, Fig. 13, Pulsreihen ab, wo bei schwacher Muskarinvergiftung die Systolenhöhe immer nach dem Aussetzen eines Pulses niedriger ausfällt als bei fortlaufenden Pulsreihen, während normalerweise jede Pause die folgende Zuckung vergrössert; und sie schreiben auf S. 505, dass Beschleunigung des Rhythmus zu grossen Pulsen nach Muskarin führt, in der Norm zu kleinen. Es fehlt eben bei dem beschleunigten Aufbau der sonst so ausschlaggebende Einfluss der Aufbauzeit, weil auch nach kurzen Erholungszeiten (d. h. Reizpausen) der Aufbau maximal ist, und es ist für die Pulshöhe allein der Fusspunkt massgebend, von dem die Zuckung ihren Anfang nimmt, und der nach längerer Reizpause naturgemäss tiefer liegt. Desgleichen sieht man den Wiederaufbau wieder langsamer werden und demnach die Refraktärzeit wieder zunehmen, wie es die Autoren bei der Muskarinvergiftung beschreiben, wenn man durch schnelle tetanische Reizung eine Häufung der Kohlensäure herbeiführt: Zunächst folgt bei der tetanischen Reizung jedem zweiten Reiz eine Erregung, sodass eine vollkommene Verschmelzung der Zuckungen eintritt, dann aber bei längerer Dauer der Tetanisierung nur noch jedem dritten, vierten, und so wird aus dem vollständigen Tetanus wieder ein Rhythmus (S. 503).

Ob es sich bei der Wirkung des deazetylierten Helleboreins um eine Vagusreizung handelt, die ja ähnliche Erscheinungen bedingt, lässt sich durch eine spätere Atropingabe nicht entscheiden, da diese selbst verlängernd auf die Refraktärperiode, also gegenüber dem hier in Rede stehenden Stoff antagonistisch wirkt. Ob dies bei einem oder beiden Stoffen durch Vermittlung des Vagus geschieht, lässt sich hier gerade so wenig entscheiden wie beim Muskarin, und es wurden deswegen Versuche in dieser Richtung unterlassen.

Alle die hier geschilderten Erscheinungen folgen also aus einem beschleunigten Wiederaufbau der Milchsäure zu ihrer Vorstufe, beweisend für eine solche abnorm schnelle Bereitstellung von zersetzbarer Substanz ist die Möglichkeit der Superposition der Zuckungen und des Tetanus.

III. Einzelheiten.

Im Folgenden sollen noch Beobachtungen angeführt werden, welche einige Einzelheiten hervorheben und von Versuchen stammen, die mit alten Helleboreinlösungen angestellt wurden, um zu zeigen, dass sich durch solche die gleichen Erscheinungen auslösen lassen, wie durch das deazetylierte Helleborein selbst.

1) E. Frey, Ein Versuch, den Versuch der Kontraktion am Herzen und Muskel auf Stoffwechselvorgänge zurückzuführen. Pflüger's Arch. 1920. Bd. 184. S. 156.

2) Rhodius und Straub, Studien über die Muskarinwirkung am Froschherzen bei erhaltenem Kreislauf, besonders über die Natur des Tetanus des Herzens im Muskarinzustand und die der negativ inotropen Wirkung auf die Herzmuskelzuckung. Pflüger's Arch. 1905. Bd. 110. S. 492.



1. Die Refraktärzeit.

Zunächst gebe ich die Ausmessungen der Refraktärzeit wieder; es geht daraus hervor, dass zwar diese Zahlen in absolutem Masse abnehmen, dass aber gleichzeitig die Systolenhöhe leidet, wodurch dieser Befund an Beweiskraft für eine besondere Beschleunigung des Aufbaus einbüsst, wie oben näher erörtert wurde.

Tabelle I. (Versuch vom 12. 12. 1919.)

Reiz nach Millimetern n. dem Beginn der Systole	Erfolg	Systolenhöhe über willkürl. Nullp.	Reiz nach Millimetern n. dem Beginn der Systole	Erfolg	Systolenhöhe über willkürl. Nullp.
4	—	.	4½	—	.
5½	+	.	3	—	20 mm
6	+	.	5	—	.
5	—	.	5½	+	.
6	+	.	4½	—	.
5	—	.	4½	—	.
6½	+	22 mm	4½	—	.
5	—	.	5½	+	.
5	—	.	Noch 1 Tropfen 0,05 proz. altes Helleb.		
6½	+	.	0—2 Minuten danach:		
6½	+	.	5	+	.
5½	—	.	5	+	.
6½	+	.	5	+	.
4	—	.	5	+	.
6½	+	.	4½	—	.
1 Tropfen 0,05 proz. altes Helleborein			4	—	.
Nach 2—4 Minuten:			4½	+	.
4½	—	.	5	+	.
6½	+	.	4½	+	.
4½	—	.	5	+	19 mm
5½	—	.	5	+	.
5	—	.	4	—	.
6½	+	.	2—4 Minuten nach der zweiten Gabe:		
7½	+	21 mm	4½	+	.
4½	—	.	4½	+	.
6	+	.	3	—	.
5	+	.	4	—	.
4½	—	.	4½	+	.
5	+	.	4	+	18,5 mm
Nach 5—7 Minuten:			$3^2/_2$	—	.
5	+	.	4	+	.
4½	—	.	4	+	.
5½	+	.	4½	+	.
5½	+	.	4	+	.

Tabelle II. (Versuch vom 4. 12. 1919.)

3	+	.	3	+	.
1½	—	.	3½	+	24 mm
1½	—	.	3	+	.
3	+	.	1 Tropfen 1 proz. altes Helleborein		
4	+	.	Nach ½—2 Minuten:		
2½	—	.	2	+	.
2	—	.	2	+	21,6 mm
2	—	.	3	+	.
2	—	.			

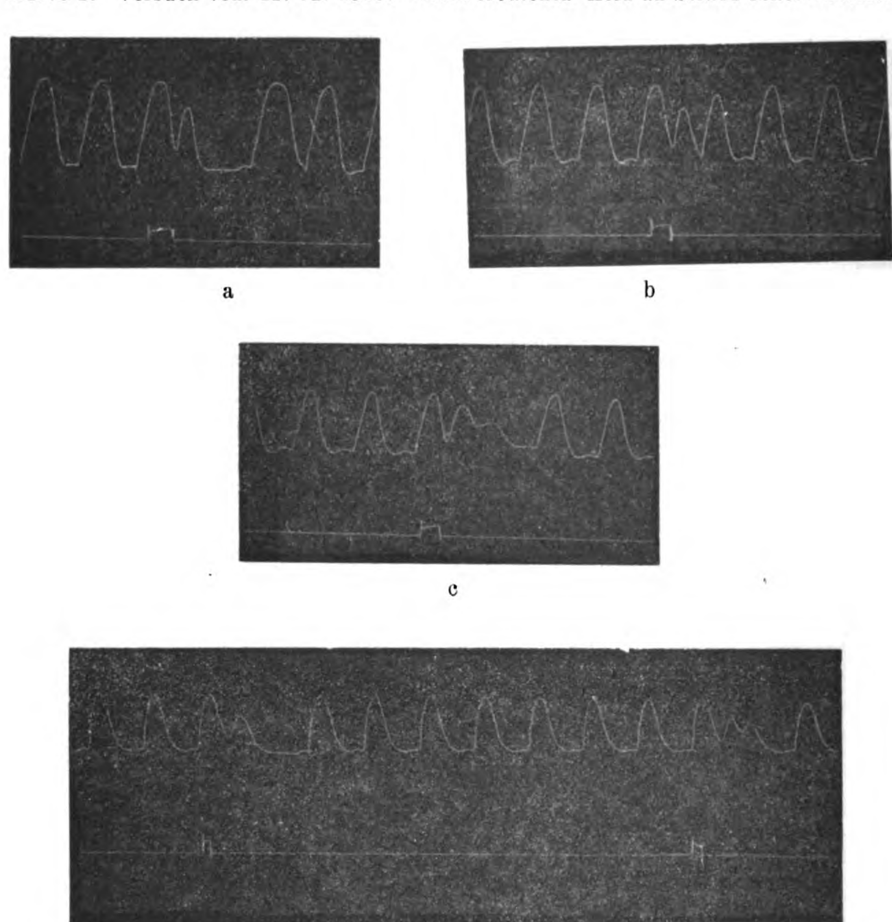
Also Verkürzung der Refraktärzeit bei gleichzeitiger Abnahme der Systolenhöhe.



2. Ausbleiben der kompensatorischen Pause nach einer Extrasystole und scheinbare Pause zwischen erster und zweiter Zuckung nach der Störung.

Am Anfange der Vergiftung ist, wie in der Norm, die nach einer Extrasystole bis zum Eintreffen des normalen Leitungsreizes aufgestapelte

Kurve 2. Versuch vom 12. 12. 1919. Rana esculenta-Herz an Straub'scher Kanüle.



a) 6 Minuten nach 1 Tropfen 0,05 proz. alter Helleboreinlösung auf 6 ccm: Normales Verhalten, d. h. Pause und grosse erste Zuckung nach der Störung.
b) Nach 10 Minuten: Keine kompensatorische Pause, kleine erste Zuckung nach der Störung.
c) Nach 12 Minuten: Erste Zuckung nach der Störung kleiner als die Extrasystole, und scheinbare Pause zwischen erster und zweiter Systole nach der Störung.

Versuch vom 4. 12. 1919. Rana esculenta-Herz an Straub'scher Kanüle.

d) 2 Minuten nach 1 Tropfen 1 proz. alter Helleboreinlösung: Pause nach grosser später, keine Pause nach kleiner früher Extrasystole; aber im zweiten Fall scheinbare Pause hinter der ersten normalen Zuckung.

Menge zersetzbarer Muttersubstanz unterschwellig, so dass er unbeantwortet bleibt und eben die kompensatorische Pause eintritt. Dann, im weiteren Verlauf der Vergiftung, wird die Muttersubstanz schon etwas



schneller gebildet, es fehlt die kompensatorische Pause wenigstens nach sehr frühen Systolen, und es folgt ohne Pause die normale Zuckung; aber diese ist wegen der kurzen Zeit des Aufbaus noch klein, und so erreicht die erste Zuckung nach der Extrasystole nur eine geringe Höhe und ihr Verlauf ist abgekürzt; sie weist also das Aussehen einer Extrasystole auf, die ja auch aus demselben Grunde niedrig und kurz ist. Dies führt dazu, dass zwischen erster und zweiter Systole nach der Extrazuckung scheinbar eine Pause sich ausbildet, scheinbar, denn sie wird durch den raschen Ablauf der ersten normalen ungewöhnlich kleinen Zuckung bedingt, rührt aber von einem normalen Leitungsreiz her, wie man sich durch Ausmessen der Intervalle, von Beginn einer Zuckung bis zu dem der nächsten, überzeugen kann.

3. Superposition.

In einem solchen Stadium der Vergiftung bleibt die kompensatorische Pause nur nach sehr frühen Extrasystolen weg; nach späteren, und daher auch grösseren Extrasystolen dagegen folgt ihnen wie in der

Kurve 3. Versuch vom 11. 12. 1919. Rana esculenta-Herz an Straub'scher Kanüle.



9 Minuten nach 1 Tropfen 0,05 proz. alter Helleboreinlösung: Es superponiert nicht nur die Extrasystole, sondern auch die ihr ohne Pause folgende erste normale Zuckung.

Norm eine Ruhepause. Im weiteren Verlauf der Vergiftung gelingt es dann, immer spätere und grössere Extrasystolen ohne kompensatorische Pause zu interpolieren, und gleichzeitig werden diese Extrazuckungen immer höher, erreichen allmählich das Niveau normaler Zusammenziehungen und endlich superponieren sie, d. h. erheben sich zu einem höheren Gipfel als gewöhnliche Systolen. Hand in Hand damit geht das Verhalten der ersten Systole nach der Extrazuckung: eben beschrieben wir kleine Zuckungen, die sich in den abfallenden Teil der Kurve der Extrasystole wie eine solche hineinsetzen, dann werden diese ersten normalen Zusammenziehungen wieder so gross wie gewöhnliche Systolen, so dass in der regelmässigen Folge der Pulse die Extrasystolen hineingeschrieben erscheinen, ohne die folgenden Zuckungen irgendwie zu verändern, und endlich superponiert auch die normale Zuckung noch, gerade so wie die eben abgelaufene Extrasystole, aus dem gleichen Grunde; sie beginnen von einem höheren Nullpunkte. Es tritt also hier bei einem solch schnellen Aufbau der Einfluss der Erholungszeit mehr in den Hintergrund, der in der Norm fast allein ausschlaggebend ist, und der Fusspunkt, von dem sich die Zuckung erhebt, wird für die Gipfelhöhe massgebend. Auch am Verhalten der ersten Zuckung nach der Extra-



systole zeigt sich die fortschreitende Beschleunigung des Aufbaus wie an der Grösse der Extrasystole selbst: sie wird immer höher, erst ist sie kleiner als die gewöhnlichen Pulse, wodurch die scheinbare Pause auftritt, dann erreicht sie den gewöhnlichen Systolengipfel, und endlich superponiert auch sie.

IV. Schluss.

Deazetyliertes Helleborein, wie es in alten Helleboreinlösungen auftritt, führt demnach zu einer Beschleunigung des Aufbaus potentieller Energie, wodurch eine Extrasystole ein höheres Niveau erreicht als die normale Zuckung und die Fähigkeit des Herzens zu Tetanus folgt. Aus demselben Grunde werden die Pulse kleiner, weil der schnellere Aufbau der Milchsäure zu ihrer Vorstufe mit einem schnelleren Verbrauch der Milchsäure, der eigentlichen Kontraktionssubstanz, einhergeht. Gleichzeitig ist die Refraktärzeit verkürzt. So fehlt die kompensatorische Pause; die erste normale Systole nach der Extrazuckung ist dabei am Anfang der Vergiftung klein (so wie eine normale Extrasystole), dann ist ihr Ablauf auch kurz, und es erscheint eine scheinbare Pause zwischen erster und zweiter Zuckung nach der Extrasystole; sie superponiert aber im weiteren Verlauf der Vergiftung ebenso wie die Extrasystole selbst, d. h. Extrasystole und (ohne Pause) folgende normale Zuckung erreichen einen höheren Gipfel als die gewöhnlichen Pulse. —

Es ist also auffallend, dass die Abspaltung des Essigsäurerestes aus dem Helleborein die Wirkung des Körpers ins Gegenteil verwandelt; denn Helleborein führt wie alle Digitaliskörper zu einer Verzögerung des Wiederaufbaues der Milchsäure zu ihrer zersetzbaren Muttersubstanz mit ihren Folgen, mit der Verlängerung der Refraktärzeit und Frequenzhalbierung und mit Bestehenbleiben der Milchsäure und Vergrösserung der Pulse (= therapeutisches Stadium) und Neigung zu Kontraktur (= systolischer Stillstand).



V.

Aus der II. medizinischen Klinik des Charité-Krankenhauses, Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Dr. F. Kraus).

Ueber das Verhalten des Chinins im menschlichen Organismus.

Von

Dr. **Karl Retzlaff,**
Assistenten der Klinik.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Während des Krieges wurden auf breiterer Basis als jemals vorher Beobachtungen über die Wirksamkeit des Chinins bei der Malaria gesammelt. Dabei zeigte es sich denn, dass auffallend häufig die Chininkur nicht das erwartete Heilresultat zeitigte, sondern dass während und nach der Behandlung wieder Rückfälle auftraten. Nicht nur wurde oft die Malaria nur zur Latenz gebracht und blieb in der Bereitschaft zum Rezidiv, das dann bei nächster Veranlassung oder im nächsten Frühling zum Ausbruch kam, öfter traten auch schon während der Kur selbst Rückfälle auf. Derartige Malariafälle, bei denen Chinin nur wenig wirksam ist, sind nun zwar schon länger bekannt gewesen. Insbesondere waren das Tropica- und Quartanafälle. Aber auch bei der Tertiana wurden solche Beobachtungen gemacht. So berichteten Nocht und Werner (1) 1910 über ihre Beobachtungen von relativer Chininresistenz bei brasilianischer Malaria. Aber dass die Chininkur so häufig versagte, war doch wenigstens uns deutschen Aerzten neu und liess die Frage nach der Ursache dieses Versagens wieder in den Mittelpunkt des Interesses treten. Hatte man früher, analog der bekannten Fuchsin- usw. Gewöhnung der Trypanosomen, deren Kenntnis uns Ehrlich und seine Mitarbeiter gebracht hatten, die Ursache des Chininversagens in einer durch Gewöhnung erworbenen Chininfestigkeit der Malariaplasmodien gesehen, so entstand jetzt die Frage, ob nicht etwa der Organismus des Erkrankten durch Chiningewöhnung schuld sei an der mangelhaften Wirkung auf die Plasmodien und durch mit der Gewöhnung gesteigerte Zerstörung des Chinins nur einen Teil des einverleibten Chinins im Blut wirksam werden lasse.

Teichmann (2) und andererseits Löwenstein und Neuschloss (3, 4) fanden nun in der Tat bei ihren Untersuchungen eine wesentliche Differenz im Verhalten Chiningewöhnter und -Ungewöhnter. Die im Urin ausgeschiedene Chininmenge war bei schon mit Chinin Vorbehandelten eine wesentlich geringere und auf kürzere Zeit nach der Einverleibung

sich erstreckende als bei Ungewöhnten. Bei fortlaufender Untersuchung der Chininausscheidung (Teichmann) zeigte sich, dass die täglich ausgeschiedene Chininmenge von Tag zu Tag geringer wurde und dass schliesslich bei einzelnen tageweise sogar überhaupt kein Chinin mehr ausgeschieden wurde. Auf Grund seiner Befunde schliesst Teichmann, dass der chiningewöhnte Organismus im stande sei, eine grössere Menge des aufgenommenen Chinins abzufangen und abzubauen als der ungewöhnte Organismus, und dass diese Fähigkeit, Chinin zu zerstören, bei fortgesetzter Darreichung steige. L. R. Müller (5) bestätigte die Resultate Teichmann's. Aber es fehlte auch nicht an Widerspruch.

Als erste machten Giemsa und Halberkann (6) methodische Bedenken gegen die Untersuchungen Teichmann's und Neuschloss' geltend, und fast zu gleicher Zeit Hartmann und Zila (7). Beide Arbeiten betonen, dass die von Teichmann und Neuschloss angewandte Methodik, die Chininmenge im Blut bzw. Urin nach dem Grad der Intensität der Alkaloidreaktion mit Kaliumquecksilberjodid abzuschätzen, nicht verlässliche Werte gebe. Aber auch sachlich, nach Untersuchungen mit anderen Methoden, bestreiten sie das Vorkommen gesetzmässiger Unterschiede hinsichtlich der Chininausscheidung bei chiningewöhnten und -ungewöhnten Personen. Und schliesslich konnten Schittenhelm und Schlecht (8) mit etwa derselben Methodik wie Teichmann und Neuschloss deren Resultate nicht bestätigen, insofern sie bei chiningewöhnten Personen sogar teilweise noch höhere Ausscheidungswerte erhielten, als bei normalen Kontrollpersonen.

Da ich während dreier Jahre die Malaria einer Armee zu behandeln hatte, so interessierte mich das Verhalten des Chinins in ganz besonderem Masse, und zwar war mein Hauptaugenmerk darauf gerichtet zu untersuchen, ob sich im Verhalten des Organismus bei Gewöhnten und Ungewöhnten ein Unterschied bemerkbar mache.

Durch die zahlreichen, mit verschiedenen chemischen Methoden unternommenen Untersuchungen von Kerner (9), Kleine (10), Mariani (11), Schmitz (12), Giemsa und Schaumann (13), Grosser (14) und Katz (15) ist als feststehend zu betrachten, dass der bei weitem grösste Teil des aus dem Körper ausgeschiedenen Chinins im Harn erscheint. Im Stuhl fanden Kerner, Grosser, Schmitz und Giemsa und Schaumann nur Spuren, Mariani im gesammelten Stuhl von vier Tagen 2,67 pCt. und Katz in seinen an Hunden vorgenommenen Versuchen bis zu 11,1 pCt., im Mittel 4,56 pCt. Dass der Gehalt des Stuhles an Chinin auch von der Art des gegebenen Chininpräparates abhängt, geht aus den Resultaten Flamini's (16) hervor, der das schwerlösliche Chininum tannicum verabfolgte und 7,8 bzw. 14,8 pCt. der eingeführten Chininmenge im Stuhle wieder fand. Immerhin zeigt sich aus den vorhandenen Angaben, dass im allgemeinen bei leicht resorbierbaren Chininpräparaten, wie z.B. Chininum muriaticum, nur sehr geringe Mengen, wahrscheinlich nicht resorbiert, mit dem Stuhle erscheinen, der Hauptteil durch den Harn.

So fanden nach einmaliger Verabfolgung mittlerer Chiningaben per os (1—2 g) im Urin:



	am 1. Tag		am 2. Tag		am 3. Tag	
	pCt.	im Durchschnitt	pCt.	im Durchschnitt	pCt.	im Durchschnitt
Kleine . .	9,67—27,54	21,91	—	—	—	—
Mariani . .	12,2 —36,62	24,70	4,11—10,93	7,37	—	1,47
Grosser . .	9,65—27,9	18,3	—	1,0	—	—
Flamini (Chin. tann.)	21,09—28,12	24,56	4,37— 8,59	6,48	1,56—1,09	1,28
Schmitz . .	—	19,5	—	9,2	—	—
Giemsa und Schaumann	23,8 —27,6	25,8	am 2. und 3. Tag zusammen 13,6 pCt.			

Am 4. Tag wurde kein Chinin mehr im Harn festgestellt.

Um mir selbst ein Urteil über die Ausscheidungsverhältnisse des Chinins zu bilden, unternahm ich eine Reihe von Versuchen an gesunden Personen, die vorher kein Chinin genommen hatten.

Als beste und bequemste Methode bewährte sich mir das von Katz 1911 angegebene Verfahren, das Katz in sehr eingehender und kritischer Arbeit begründet hat. In Kürze besteht die Methode in folgendem:

400 ccm Harn werden mit 200 g Ammonsulfat und 10 ccm Essigsäure (30 pCt.) versetzt und unter Umrühren auf dem Wasserbad erwärmt, bis das Ammonsulfat sich völlig gelöst hat. Nach dem Erkalten wird die Mischung in einem geräumigen Scheidetrichter mit Ammoniak (20—25 ccm 10proz. Salmiakgeistes) stark alkalisch gemacht und sofort mit 150 ccm einer Mischung aus einem Teil Chloroform und drei Teilen Aether ausgeschüttelt. Diese Ausschüttelung wird noch zweimal mit je 50 ccm der Chloroformäthermischung wiederholt, die gesammelten Extrakte unter Zusatz von etwas gebrannter Magnesia filtriert und abdestilliert. Der Rückstand wird durch vorsichtiges Erwärmen auf dem Wasserbad in 10 ccm einer etwa 10proz. Schwefelsäure gelöst, die Lösung in einen kleinen Scheidetrichter filtriert, mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und wieder mit 50 und zweimal mit je 25 ccm Chloroformäther ausgeschüttelt. Die Extrakte werden wieder unter Zusatz von etwas Magnesia filtriert und bis auf 1 ccm abdestilliert. Der Rückstand wird mit Alkohol in ein Schälchen gespült, mit 10 Tropfen offizineller Salzsäure und 20 Tropfen einer 25proz. Kochsalzlösung versetzt, und zur Trockene auf dem Wasserbade eingedampft, unter häufigem Umschwenken. Nachdem der eingetrocknete Rückstand noch eine Viertelstunde im Wassertrockenschrank gestanden hat, nimmt man ihn in Alkohol auf (etwa 25 ccm) und filtriert mit frisch zubereiteter alkoholischer n/10 Kalilauge unter Zusatz von 5 gtt einer 0,2 proz. alkoholischen Lösung von Poirriers Blau als Indikator. Die verbrauchten ccm n/10 Kalilauge mit 0,0162 multipliziert ergeben die vorhandene Menge Chinin.

Kontrolluntersuchungen mit zum Urin zugesetzten abgewogenen Chininmengen ergaben bei Bestimmung mit dieser Methode befriedigende Resultate. So fand ich

zugesetzt	0,4012 g	Chin. mur. —	0,3274 g	Chin. pur., gefunden	0,332 g
„	0,6721 „	„ „ —	0,5484 „	„ „ „	0,5508 „
„	0,3680 „	„ „ —	0,3003 „	„ „ „	0,2997 „

Da ich also auch durch meine Vorversuche die hinreichende Genauigkeit der Katz'schen Methode festgestellt hatte, so ging ich an die Versuche am magen-darmgesunden Menschen selbst. Ich habe meine

Resultate in folgender Tabelle vereinigt. Das Chinin wurde den Versuchspersonen morgens (meist gegen 9 Uhr) nach dem ersten Frühstück in Oblate gegeben.

Versuchsperson	Verabfolgtes Chinin	1. Tag		2. Tag		3. Tag	
		Urinmenge	Gefundenes Chinin	Urinmenge	Gefundenes Chinin	Urinmenge	Gefundenes Chinin
selbst	0,9528 g Chin. sulf. — 0,6937 g Base	1330	0,1425 g = 20,55 pCt.	2620	0,0342 g = 4,67 pCt.	2500	0,0054 g = 0,78 pCt.
selbst	0,9911 g Chin. sulf. — 0,7215 g Base	2500	0,1316 g = 18,24 pCt.	2460	0,0299 g = 4,14 pCt.	1260	keine Trübung mit Reagens
selbst	0,903 g Chin. sulf. — 0,7369 g Base	2630	0,1438 g = 19,5 pCt.	2570	0,0260 g = 3,53 pCt.	2070	ganz geringe Spur m. Reag.
Schwetzer	1,0 g Chin. sulf. — 0,728 g Base	2900	0,1644 g = 22,58 pCt.	2100	0,0256 g = 3,5 pCt.	2500	ganz leichte Trübung
Kahne	2,0 g Chin. sulf.	3830	0,3723 g = 25,6 pCt.	2800	0,0907 g = 6,2 pCt.	2000	gering. Nebel mit Reagens
Stegemann	1,0 g Chin. sulf. — 0,728 g Base	3450	0,1328 g = 18,23 pCt.	2450	0,0595 g = 8,2 pCt.	2760	keine Trübung
Borchers	2,0 g Chin. sulf. — 1,456 g Base	2200	0,276 g = 18,97 pCt.	1860	0,0678 g = 4,7 pCt.	2000	keine Fällung mit Reagens
v. Ohr	2,0 g Chin. sulf. — 1,456 g Base	2000	0,356 g = 24,47 pCt.	1600	0,0648 g = 4,3 pCt.	2100	geringe Trübung m. Reagens
Bloch	1,0 g Chin. sulf. — 0,728 g Base	2100	0,1871 g = 25,7 pCt.	2250	0,0365 g = 5,0 pCt.	2700	leichte Opaleszenz
Block	1,0 g Chin. sulf. — 0,728 g Base	1950	0,1184 g = 16,27 pCt.	1875	0,0304 g = 4,17 pCt.	2100	keine Trübung

In meinen 10 Versuchen fand ich also als Ausscheidung im Urin nach mittleren Gaben (1—2 g per os)

am 1. Tag 16,27—25,7 pCt. im Durchschnitt 21,010 pCt.
„ 2. „ 3,5 — 8,2 „ „ „ 4,8 „
„ 3. „ 0,0 — 1,4 „

An Leuten, die schon lange Zeit Chinin erhalten hatten, seit vier und acht Monaten in Form der Nocht'schen Kur, standen mir zur Zeit meiner Versuche nur zwei zur Verfügung. Die bei ihnen gefundenen Werte sind in folgender Tabelle enthalten:

Versuchsperson	Verabfolgtes Chinin	1. Tag		2. Tag		3. Tag	
		Urinmenge	Gefundenes Chinin	Urinmenge	Gefundenes Chinin	Urinmenge	Gefundenes Chinin
Ristow	1,0 g Chin. sulf. — 0,728 g Base	1880	0,1021 g = 14,02 pCt.	1630	0,0330 g = 4,53 pCt.	1820	keine sichere Trübung
Derselbe	1,0 g Chin. sulf. — 0,728 g Base	1800	0,1312 g = 18,03 pCt.	2550	0,0292 g = 4,19 pCt.	2500	leichte Trübung
Darius	1,0 g Chin. sulf. — 0,728 g Base	2470	0,1201 g = 16,49 pCt.	2600	0,0211 g = 2,9 pCt.	1660	keine Trübung mit Reagens

Bei zwei Chiningewöhnten fand sich also eine Ausscheidung von:

am 1. Tag 14,02—18,03 pCt. im Durchschnitt 16,18 pCt.
„ 2. „ 2,9 — 4,53 „ „ „ 3,87 „
„ 3. „ liessen sich mit Kaliumquecksilberjodid höchstens geringste Spuren nachweisen.



Die Reaktion führte ich übrigens so aus, dass ich den Urin auf das Reagens vorsichtig aufschichtete. Es bildet sich dann ähnlich wie bei der Eiweissprobe mit Salpetersäure ein weisser Ring an der Berührungslinie beider Flüssigkeiten, der im eiweissfreien Harn nur von Chinin herrühren kann.

Bei einem Vergleich der Ausscheidungsgrössen der Gewöhnten und Ungewöhnten zeigt sich also zwar bei meinen Versuchen eine geringere Ausscheidung bei den Gewöhnten, die sich sowohl in den ersten 24 Stunden — Gewöhnte 16,18 pCt., Ungewöhnte 21,010 pCt. — zeigt, also auch noch am 2. Tag — 3,87 pCt. bei Gewöhnten zu 4,8 pCt. bei Ungewöhnten. Es ist aber die Zahl der Untersuchungen an Gewöhnten sehr klein und zu klein, um bindende Schlüsse daraus zu ziehen. Wie aus den Zahlen meiner Versuche und ebenso aus den in der Literatur niedergelegten Angaben hervorgeht, ist der individuelle Schwankungsbereich der Ausscheidungsgrösse doch recht beträchtlich. Wir sehen bei Kleine die Ausscheidung sich zwischen 9,67 und 27,54 pCt. bewegen, bei Mariani zwischen 12,20 und 36,62 pCt. und bei Grosser zwischen 9,65 und 27,9 pCt. In meinen Versuchen war die geringste Ausscheidung bei Ungewöhnten am 1. Tag 16,27 pCt., die grösste 25,7 pCt.

Aus den Angaben, die in der früheren Literatur über Untersuchungen der Chininausscheidungen bei fortlaufender Chinindarreichung bestehen, geht nicht hervor, dass im Laufe der Darreichung die im Harn ausgeschiedene Menge sich verringert hätte. Diese Untersuchungen waren in der Absicht unternommen, nachzuweisen, ob bei dauernder Chinindarreichung sich etwa durch ein Ansteigen der Chininausscheidung eine Speicherung des Chinins im Organismus dartun liesse. So berichtet Kleine, dass bei einem Menschen, der drei Monate hindurch täglich 1 g Chinin erhielt, die im Urin ausgeschiedene Menge die ganze Zeit hindurch sich in den physiologischen Grenzen hielt. Auch in den zehn Tage durchgeführten Chininausscheidungsversuchen von Giemsa und Schaumann ist nicht eine Abnahme der Chininausscheidung im Harn ersichtlich. Ebensowenig lassen die Untersuchungen von Katz, die sich zum Teil 25 Tage hindurch bei täglicher Chinindarreichung erstrecken, eine Abnahme der Chininausscheidung im Laufe der Dauerverabfolgung erkennen.

Besseren Aufschluss über das Verhalten des Chinins im Körper als durch die Untersuchung der Urinausscheidung durfte man von der Untersuchung des Blutes selbst erwarten. Allerdings boten hierbei chemische Untersuchungsmethoden ganz besonders grosse Schwierigkeiten, da nur geringe Blutmengen zur Verfügung stehen und in diesen nur sehr wenig Chinin enthalten ist, das zudem noch erst aus seinen Bindungen frei gemacht werden muss.

Giemsa und Schaumann (13), deren Untersuchungen über den Chiningehalt des Blutes nach Chininverabreichung wohl die ersten überhaupt sind, verfuhren dabei in der Weise, dass sie das Blut bzw. das Serum nach Alkalisierung (Kalilauge) mit Aether ausschüttelten, den Aether verdunsteten und in dem gereinigten, mit schwefelsaurem Wasser aufgenommenen Aetherrückstand vermittels der Kaliumquecksilberjodid-

probe und der Thalleiochinreaktion auf Chinin untersuchten. Von drei Hunden, die Chinin per os bekamen, fanden sie nur in einem Fall, bei dem 24 Stunden nach Einnahme von 1 g Chin. mur. das Blut untersucht wurde, geringe Spuren Chinins im Serum (nur Kaliumquecksilberjodidprobe positiv). Bei einem zweiten Hund, der täglich 0,5 g Chin. mur. 4 Tage lang per os bekommen hatte, wurde am 5. Tag im Blut kein Chinin gefunden, und ebenso nicht bei dem dritten Hund drei Tage nach der letzten Chinineinnahme, nachdem der Hund vorher 15 Tage lang täglich 0,3 g Chin. pur. erhalten hatte. Bei einem vierten Hund, der $1^1/_4$ Stunden nach subkutaner Injektion von 2 g Chin. mur. carbamidat. entblutet war, wiesen die Verfasser sowohl im Serum als auch in den Blutkörperchen Spuren Chinins durch Kaliumquecksilberjodid nach. Giemsa (17) untersuchte dann später mit derselben Methodik das Blut eines im Schwarzwasserfieberanfall gestorbenen Kranken und fand kein Chinin im Blut. Allerdings war der Tod des Kranken erst am 5. Tag nach der Einnahme von 1,8 g Chin. mur. erfolgt. Plehn (18) prüfte dann in Gemeinschaft mit Rona die Giemsa-Schaumannschen Versuche nach. Auch er bediente sich der Methode der Ausschüttelung des Blutes mit Aether und des nachherigen Nachweises des Chinins mit der Thalleiochin- bzw. Kaliumquecksilberjodidprobe. Bei 2 Kaninchen, die per os 1 g Chinin erhalten hatten, wurde im Blut 5 Stunden nach der Chiningabe die Thalleiochinprobe negativ, die Kaliumquecksilberjodidprobe positiv gefunden. Bei 2 Kaninchen, die 1 g Chinin. bimuriatic. intramuskulär erhalten hatten, fand sich nach 1 bzw. $1^1/_2$ Stunden einmal die Thalleiochinreaktion positiv, das andere Mal negativ, beide Male aber die Jodkaliumquecksilberprobe positiv. Nach intravenöser Einverleibung des Chinins bei Hunden wurden unmittelbar nach der Injektion in 3 Fällen nur geringe Spuren Chinins mit der Jodkaliumquecksilberprobe festgestellt.

Teichmann (2) bediente sich einer ähnlichen Methodik wie Giemsa und Schaumann. Er entnahm aus der Vene mit Chinin behandelter Kranker 75 ccm Blut, verrieb dieses mit Natronlauge und schüttelte es mit Aether aus. Der Aether wurde verdunstet, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure aufgenommen und dann in dieser Lösung aus dem mehr oder weniger starken Ausfall der Kaliumquecksilberjodidprobe auf die Grösse des Chiningehaltes geschlossen. Er fand, dass im Blut chiningewöhnter Menschen nach einem bestimmten Zeitraum Chinin nicht mehr oder nur in kleinsten Mengen nachweisbar sei, während bei Ungewöhnten noch deutliche, bestimmt grössere Mengen vorhanden seien.

Hartmann und Zila (19) verwendeten zur Chininbestimmung im Blut eine optische Methode. Sie schüttelten das Blut (10 ccm) nach Stas-Otto aus, nahmen den Aetherrückstand in stark schwefelsaurem Wasser auf und bestimmten nun die Menge des im Blut enthaltenen Chinins nach der Fluoreszenzintensität, verglichen mit der von Lösungen bekannten Gehaltes an Chininum bisulfuricum. Nach peroraler Einverleibung von Chinin fanden sie einen annähernd konstanten Chininspiegel von etwa 24stündiger Dauer.

Die chemische Bestimmung des Chinins im Blut krankt, abgesehen von allen methodischen Schwierigkeiten, vor allem an dem Umstand,



dass nicht grössere Mengen Blutes zur Verfügung stehen. Und in kleineren Quanten Blutes wiederum konnten bei dem vorauszusetzenden sehr geringen Chiningehalt des Blutes nur so kleine Mengen des Alkaloids vorhanden sein, dass sie quantitativ chemisch überhaupt nicht oder nur mit grosser Unsicherheit bestimmt werden konnten. Immerhin glaubte ich doch, mir selbst in einigen Versuchen mit hinzugefügtem Chinin ein Urteil über die Möglichkeit der vollständigen Extraktion des Chinins aus dem Blut verschaffen zu müssen.

Ich stellte also folgende Versuche an:

Versuch I. Zu 52,3 g durch Schütteln mit Glasperlen defibrinierten Blutes wurde 0,0208 g Chin. mur. = 0,017 g Chin. pur. hinzugesetzt und alsdann das Blut eine halbe Stunde lang im Schüttelapparat stark geschüttelt. Hierauf wurde das Quantum Blut durch Hinzufügen von 10 ccm Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit je 100 ccm Aether dreimal intensiv ausgeschüttelt. Nach jedesmaligem Ausschütteln wurde der Scheidetrichter mehrere Stunden stehen gelassen, um den Aether möglichst vollständig zur Abscheidung zu bringen. Trotzdem fand sich, nachdem nach der dritten Ausschüttelung der Aether vom Blut getrennt war, am nächsten Tage auf dem im Scheidetrichter aufgehobenen Blut eine noch nachträglich abgeschiedene Aetherschicht von $^1/_2$ cm Dicke. Die vereinigten Aetherauszüge wurden abgedunstet, der Rückstand mit 30 ccm verdünnter Schwefelsäure unter Erwärmen aufgenommen, filtriert, das Filter mit 20 ccm verdünnter Schwefelsäure gewaschen, alsdann das Filtrat, das schöne Fluoreszenz zeigte, mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und wieder dreimal mit je 100 ccm Aether ausgeschüttelt. Der Rückstand der Aetherauszüge wurde in ein Wägegläschen überführt, der Aether abgedunstet, dann nach Trocknen im Wassertrockenschrank gewogen. Gefunden 0,0147 g Chin. pur. = 82 pCt. Verlust also 18 pCt.

Versuch II. Zu 65 ccm defibrinierten Blutes 0,027 g Chin. mur. = 0,021 g Chin. pur. Gefunden nach derselben Methode 0,0156 g Chin. pur. = 74,5 pCt. Verlust also 25,5 pCt.

Versuch III. Zu 47 ccm defibrinierten Blutes 0,0285 g Chin. mur. = 0,0184 g Chin. pur. Wieder gefunden 0,0131 g Chin. pur. = 71,2 pCt. Verlust also 28,8 pCt.

Nachdem ich mich also überzeugt hatte, dass durch die Ausschüttelung mit Aether nicht einmal so verhältnismässig grosse Chininmengen, wie ich sie hinzugefügt hatte, einigermassen quantitativ aus dem Blute wiedergefunden waren, konnte ich mir von dieser Methode bei der Untersuchung des Chiningehaltes des Blutes bei peroraler Verabreichung, wobei doch anscheinend der Chiningehalt des Blutes ausserordentlich gering war, kein einigermassen zuverlässiges Ergebnis versprechen.

Deshalb machte ich mich an die Ausarbeitung einer biologischen Chininbestimmungsmethode, von der ich genauere Resultate erhoffte.

Unsere Kenntnisse von der biologischen Chininwirkung basieren zum grössten Teil auf den Feststellungen von Binz (20). Er hatte gefunden, dass Chinin für das Protoplasma besonders niederster Organismen ein energisches Gift ist. So wurden die Infusorien der Heujauche noch in Chininverdünnungen von 1 : 20000 gelähmt. Binz hatte ferner erwiesen, dass das Chinin sich gegen Fäulniserreger sehr wirksam erwies, dass es auf fermentative Prozesse verzögernd bzw. hemmend einwirkte, und auch sonst unter biologischen Verhältnissen sich als ziemlich energisches Gift zeigte. Mich interessierte für meine Zwecke am meisten das Verhalten



des Chinins zu den Infusorien. Binz fand bei Versuchen mit Paramaecium colpoda und anderen Infusorien und Amöben, dass eine Chininlösung 1 : 1000 sofort starke Quellung und Lähmung der Paramäzien bewirkte. Nach zwei Minuten war der Tod der Tierchen erfolgt. Bei 1 : 20000 Chininkonzentration findet sich nach zwei Stunden Bewegungslosigkeit. Grethe (21) prüfte am Paramaecium caudatum die Wirkung verschiedener Chininderivate. Er bestätigte in seinen Versuchen mit Chinin die Befunde von Binz. Auch Tappeiner (22), der die Gretheschen Untersuchungen inauguriert hatte, bediente sich des Paramaecium caudatum als Testobjekt bei den Versuchen über die Giftigkeit der Phenylchinoline und der Phosphine. Auch er konnte sowohl bei Paramäzien wie auch Rhizopoden die Resultate von Binz bestätigen. Die von Tappeiner erwähnten Krukenbergschen Untersuchungen der Chininwirkung auf Turbellarien, insbesondere Polycelis, sowie die von Tappeiner mit Planaria torva, die eine ausgesprochene Empfindlichkeit auf Chininlösungen von 1 : 100000 zeigen, konnte ich leider für mich nicht nutzbar machen, da mir einerseits Turbellarien nicht zur Verfügung standen, andrerseits auch die zu den Versuchen nötig gewesenen grösseren Flüssigkeitsmengen bei Blutuntersuchungen nicht herstellbar waren. Korentschewsky (23), der unter Berücksichtigung der spärlichen Literatur über den Einfluss einer ganzen Reihe von Giften auf Paramaecium caudatum und Vorticella microstomum berichtet, stellte über die Wirkung des Chinins keine Versuche an. Bokorny (24) studierte den Einfluss des Chinins auf Protozoen, die bei einer Konzentration von 1 : 10000 sofort gelähmt wurden. Sand (25) stellte fest, dass in einer Chininkonzentration von 1 : 100000 das Infusorium Stylonychia eine Abnahme der Vermehrung erfuhr. Und Prowazek (26), der auch die vermehrungshemmende Wirkung des Chinins auf die Infusorien konstatierte, widmete seine Aufmerksamkeit hauptsächlich den Veränderungen des Protoplasmas und Kerns unter der Chininwirkung.

Mir erschien es nun aussichtsvoll, die Paramäzien als Testobjekte der Chininkonzentration im Blut zu benutzen. Ich wandte mich daher an Herrn Dr. Jollos, der sich mit der Biologie gerade der Paramäzien (27) eingehend befasst hatte, und bat ihn um Ueberlassung von Kulturen. Herr Dr. Jollos stellte mir in bereitwilliger Weise sein Material zur Verfügung und führte mich in die kulturelle Behandlung der Paramäzien ein. Er sowohl wie Herr Professor Max Hartmann, der die Güte hatte, mir zu erlauben, den ersten Teil meiner Arbeit in seinem Institut auszuführen, standen mir mit ihrem Rat in dankenswerter Weise zur Seite. Den zweiten Teil meiner Untersuchungen musste ich dann wegen vorzeitiger Beendigung meines Urlaubes aus dem Felde in meinem Kriegslazarett ausführen, das, nur zur Behandlung von Malariakranken bestimmt, reichliches Material an in Chininbehandlung stehenden Patienten bot.

Die Paramäzien, die ich von Herrn Dr. Jollos erhielt, gehörten der Gattung Paramaecium caudatum an und waren von ihm seit Jahren in 0,025 proz. Lösung von Liebigs Fleischextrakt gezüchtet worden. Je nach der Temperatur machen sie in 24 Stunden 2—3 Teilungs-



schritte durch, so dass aus dem Ausgangstierchen nach 24 Stunden vier oder acht geworden sind oder mehr, wenn, wie bei 31 Grad die Zahl der Teilungsschritte grösser — bis zu 9 — ist.

Es war nun mein Plan, die Einwirkung des normalen Blutes eines Menschen auf Paramäzien mit der des Blutes desselben Menschen bestimmte Zeit nach Chinineinnahme zu vergleichen. Die Möglichkeit der Methode hing einerseits davon ab, ob die Infusorien überhaupt im menschlichen Blut oder Serum am Leben blieben, und ferner, ob sich zwischen dem Normalblut und Chininblut Wirkungsunterschiede zeigten. In einigen orientierenden Vorversuchen stellte es sich tatsächlich heraus, dass die Paramäzien noch in nur bis zur Hälfte verdünntem Serum bzw. Blut genügend lange Zeit am Leben blieben, um den Einfluss des verschiedenen Blutes beobachten zu können, dass sich tatsächlich Unterschiede in der Wirkung des normalen Serums und des nach Chinineinnahme ergaben, und dass vor allem auch die Paramäzien noch durch sehr geringe Konzentrationen von Chinin beeinflusst wurden. Um nun die Chininempfindlichkeit meiner Paramäzienkultur festzustellen, setzte ich eine Reihe von Versuchen mit verschiedenen Chininkonzentrationen an. Dabei musste gleich berücksichtigt werden, dass meine Kulturen an die Konzentration des 0,025 proz. Liebigschen Fleischextraktes gewöhnt waren und dass, falls ich nur auf Chininwirkung zurückzuführende Resultate haben wollte, ich die Konzentration der Kulturflüssigkeit aufrechterhalten musste. Ich ging also aus von einer Lösung von Chin. mur. 1 : 5000 und verdünnte diese mit gleichen Teilen einer 0,05 proz. Fleischextraktlösung, so dass ich eine Lösung bekam, die 1 : 10000 Chinin enthielt und bezüglich des Fleischextraktes 0,025 proz. war. Die im Chin. mur. enthaltene Salzsäure konnte ich bezüglich der Einwirkung auf die Paramäzien dabei ausseracht lassen. Grethe (21) hatte festgestellt, dass Salzsäure in einer Konzentration von 1 : 2000 die Infusorien in 3—5 Minuten tötete, dass aber die Wirkung einer Lösung 1 : 10000 Salzsäure gleich Null war. In meiner Ausgangslösung von Chinin 1 : 10000 ist aber — bei etwa 10 pCt. Gehalt des Chin. mur. an Salzsäure — die Salzsäurekonzentration 1 : 100000; es konnte also nach den Resultaten Grethe's die Säurewirkung in meinen Versuchen ganz ausgeschaltet werden.

Mit Hilfe dieser jedesmal neu zubereiteten Chininlösung stellte ich mir unter Zufügung von Paramäzienkultur höhere Verdünnungen her und fand, dass bis zu einer Chininkonzentration von 1 : 60000 die Paramäzien nach einer Zeit bis zu 12 Stunden alle tot am Boden lagen. Bei einem Chiningehalt bis zu 1 : 80000 waren die meisten Protozoen nach 12 Stunden tot, es lebten aber einige anscheinend ungestört weiter (gleiche Beobachtungen von Garbowsky (28), Giemsa und Prowazek (26) bei Giftversuchen mit Paramäzien überhaupt) und bei 1 : 90000 und 1 : 100000 waren eine Anzahl tot, einige am Leben, diese vermehrten sich nach 48—120 Stunden wieder.

Immerhin erschien mir diese Art des Versuches nicht ganz eindeutig, da Paramäzien verschiedenen Alters und verschiedener Widerstandskraft in der Kultur waren. Es wurde daher in den folgenden



Versuchsreihen nur immer je ein Paramäzium mit Hilfe einer fein ausgezogenen Pipette und der Lupe in die betreffende Chininlösung gesetzt und sein Verhalten unter der Giftwirkung beobachtet. Dabei zeigte es sich, dass eine Lösung von Chinin bis zur Konzentration von 1 : 80000 bis 1 : 90000 tödlich auf die Paramäzien wirkte. Bei niedrigerem Chiningehalt blieben die Protozoen am Leben, wurden aber in ihrer Entwicklung und Teilung gehemmt. Und zwar wirkte das Chinin noch in einer Konzentration von 1 : 200000 — 1 : 220000 hemmend ein, was sich gegenüber Kontrollen in einwandfreier Weise feststellen liess. Zu diesen Versuchsreihen durften nur gleichaltrige Paramäzien verwendet werden. Wären die Paramäzien wahllos aus der Kultur herausgenommen, so wären Paramäzien, die kurz vor der Teilung standen, und andere jüngere, kurz nach der Teilung zum Versuch angesetzt und hätten das Resultat ungleichmässig beeinflusst. Infolgedessen wurden zu jedem Versuch vorher einzelne Paramäzien in Blockschälchen gesetzt und der Entwicklung überlassen, bis nach dem zweiten oder dritten Teilungsschritt genügend gleichalterige Individuen zum Versuch zur Verfügung standen.

Aus diesen Versuchen zeigte sich, dass die Paramäzien in der Teilungshemmung eine wesentlich höhere Empfindlichkeit für Chinin besitzen, als es sich in den Versuchsanordnungen von Binz und auch von späteren Untersuchern herausgestellt hatte, insofern sie noch bei einer Chininkonzentration von 1 : 200000 bis 1 : 220000 in ihrer normalen (s. Kontrollen) Teilungsfähigkeit gehemmt werden. Bei geringerem Chiningehalt fand die Vermehrung in ungestörter Weise wie bei den Kontrollversuchen statt. Da in Analogie mit anderen biologisch wirksamen Stoffen auch die Möglichkeit bestand, dass das Chinin in geringerer Konzentration als der, in der es eine hemmende Wirkung entfaltet, einen entwicklungsreizenden Einfluss haben könnte, so achtete ich besonders darauf, indem ich mehrere Versuchsreihen bis zur Verdünnung von 1 : 400000 ansetzte. Ich konnte jedoch nie eine derartige Reizwirkung, die sich etwa in beschleunigter Teilung ausgedrückt hätte, beobachten. Eine solche Reizwirkung wäre insofern von Wichtigkeit gewesen, als die Empfindlichkeitsgrenze der Paramäzien auf Chinin dann bei noch geringerer Konzentration als bei 1 : 200000—220000 gelegen hätte.

Nachdem sich also die Paramäzien in der angegebenen Weise als sehr empfindliche Indikatoren für den Chiningehalt herausgestellt hatten ging ich an die Prüfung des Chiningehaltes des Blutserums. Dabei zeigte sich gleich nach den ersten Vorversuchen, dass das Blutserum verschiedener Menschen von unterschiedlicher Wirkung auf die Paramäzien ist, so dass die Wirkung des Blutserums im allgemeinen nicht als konstante Grösse in Rechnung gesetzt werden konnte. Es musste daher in jedem einzelnen Versuch neben dem nach Chinineinnahme gewonnenen Serum auch das vor dem Chiningenuss abgenommene Serum mit angesetzt werden. Dadurch wurde jeder einzelne Versuch erst gewissermassen geaicht und die individuell verschiedene Serumwirkung ausgeschaltet, weil nun der Unterschied zwischen dem Normalserum und dem Chininserum zum Ausdruck kam. Die zwischen dem Normalserum und dem nach der Chinineinnahme gewonnenen Serum, das ich der Einfachheit halber



Chininserum nenne, auftretenden Wirkungsunterschiede, liessen sich dann zwanglos auf im Serum befindliches Chinin beziehen.

Personen mit normalem Blut wurden aus der Armvene einige Kubikzentimeter Blut entnommen. Danach erhielten sie 1 g Chinin per os, und darauf wurde, eine gewisse Zeit nach der Einnahme, wieder eine kleine Menge Blut aus der Vene entnommen. Von den beiden Seren wurden dann mit Kulturflüssigkeit absteigende Verdünnungen hergestellt und in Blockschälchen von jeder Verdünnung je 1 ccm gefüllt. Alsdann wurde von vier zu jedem Versuch aus einzelnen Amöben in zwei Teilungsschritten gezüchteten gleichaltrigen Geschwistern je eine in die Verdünnung des Normalserums, des Chininserums und in Kulturflüssigkeit gesetzt und dann in Abständen von einigen Stunden die Entwicklung der Paramäzien verfolgt.

Aus diesen Versuchen (28 an Zahl) ergab sich folgendes Resultat: Das eine Stunde nach der Chinineinnahme gewonnene Serum zeigte keine von der des Normalserums abweichende Wirkung auf die Paramäzien, und ebenso verhielt sich das 5—10 Stunden nach der Chinineinverleibung abgenommene Serum. Dagegen fand sich ein Unterschied zwischen Chinin- und Normalserum in konstanter Weise in dem 2—4 Stunden nach der Chinineinnahme gewonnenen Serum, und zwar hemmte dasselbe die Paramäzienteilung gegenüber dem Normalserum bis zu zwei- und dreifacher Verdünnung. Vierfache und höhergradige Verdünnung des Chininserums zeigte dieselbe Wirkung wie das Normalserum. Es war also in der Zeit von 2—4 Stunden nach der Chininverabreichung Chinin im Blutserum vorhanden, das beweist der Einfluss des Blutserums auf die Paramäzienteilung. Eine und fünf und mehr Stunden nach der Eingabe fand sich keine Chininwirkung im Serum, d. h. also, es stieg die Konzentration des Chinins in der Serumverdünnung 1 : 1 nicht zu der Höhe von 1 : 200000—220000, bis zu welcher die Empfindlichkeit der Paramäzien reicht. Im unverdünnten Serum lässt sich leider mit der angewandten Methodik eine einwandfreie Chininwirkung nicht feststellen, da die Paramäzien im unverdünnten Serum, auch Normalserum nur kurze Zeit — 25 bis 35 Minuten — am Leben bleiben und in dieser Zeit sich im Verhalten der im Normal- bzw. Chininserum gehaltenen Paramäzien kein sicherer Unterschied erweisen lässt.

Bei einigen Vorversuchen war mir schon aufgefallen, dass das Chininserum besonders dann wirksam war, wenn eine mehr oder weniger starke Hämolyse eingetreten war. Dieses Verhalten legte den Gedanken nahe, dass das Chinin nicht so sehr im Serum als vielmehr vielleicht in den roten Blutkörperchen enthalten sei und durch, die Hämolyse freiwerdend, auf die Paramäzien wirken könne. In den folgenden Versuchen verwandte ich daher zur Prüfung des Chiningehalts das defibrinierte Vollblut. Die Blutentnahmen erfolgten wiederum vor und bestimmte Zeit nach der Chinineinnahme (1,2 g Chin. mur.). Im übrigen wurden die Versuche mit dem defibrinierten Blut genau so angesetzt wie die Serumversuche. Der Einfluss des defibrinierten Normalbluts auf die Paramäzien ist etwa derselbe wie der des Blutserums, ja, ich hatte den Eindruck, als ob ihnen das verdünnte, defibrinierte Blut mehr zusagte



als das Blutserum. In den höheren Konzentrationen (1:2 bis 1:7) wirkt allerdings auch das verdünnte, defibrinierte Normalblut hemmend auf die Entwicklung der Paramäzien ein. Da aber alle Versuche nur auf dem Wirkungsunterschied zwischen dem vor der Chinineinnahme (Normalblut) und dem nach derselben entnommenen Blut (Chininblut) beruhen, so ist auch bei den geringeren Blutverdünnungen zwischen Normal- und Chininblut, wenn dessen Chiningehalt bis zur Empfindlichkeitsschwelle für die Paramäzien reicht, ein Unterschied in der Wirkung konstatierbar, der dann auf den Chiningehalt des Blutes zu beziehen ist. Bei der Verdünnung des Blutes mit der hypotonischen 0,025proz. Fleischextraktlösung wird dasselbe sofort hämolytisch.

In diesen (25) Versuchen ergibt sich ein wesentlich anderes Bild der Chininwirkung als in den Versuchen mit Blutserum. Schon eine Stunde nach der Eingabe des Chinins, zu welcher Zeit im Blutserum kein Unterschied zwischen Normal- und Chininserum feststellbar ist, zeigt das Chininblut eine Hemmungswirkung auf die Paramäzien bis zu durchschnittlich vierfacher Verdünnung. Diese Wirksamkeit des Chininblutes steigt dann im Verlauf der nächsten beiden Stunden noch an und reicht nach zwei Stunden bis zu durchschnittlich 6,5 und nach drei Stunden siebenfacher Verdünnung. Nach vier Stunden zeigt sich dann wieder ein geringerer Wirkungsgrad bis zu etwa sechsfacher Verdünnung und allmählich fällt derselbe im Laufe der folgenden Stunden, um nach acht Stunden bei dreifacher Verdünnung zu liegen. Nach zehn Stunden ist mitunter schon kein Unterschied mehr zwischen Normal- und Chininblut zu konstatieren, jedoch findet sich z. B. im Versuch 47 noch eine Hemmungswirkung bis zur Verdünnung des Blutes 1:1. Setzte ich (Versuche 55—58) einerseits mit Gesamtblut, andererseits mit dem von den roten Blutkörperchen abzentrifugierten Blutplasma Versuche an, so entsprach die Einwirkung des Plasmas etwa der mit dem Serum gefundenen, während die Wirksamkeit des Gesamtblutes eine wesentlich höhere (drei-, vierfache) war. Wurden ferner (Versuche 57 und 58) Versuchsreihen angesetzt mit Gesamtblut, mit Blutplasma und mit gewaschenen und mit physiologischer Kochsalzlösung auf das ursprüngliche Volum aufgefüllten Erythrozyten, so zeigte sich zwischen Gesamtblut und Plasma der schon geschilderte Unterschied, die Erythrozytenaufschwemmung aber wies etwa dieselbe Wirkung auf wie das Gesamtblut.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, dass sich das Chinin tatsächlich zum grossen Teil in den roten Blutkörperchen befindet, während das Serum, bzw. das Plasma im Verhältnis dazu nur eine sehr kleine Menge Chinin enthält. Ich komme demnach zu einem anderen Resultat bezüglich der Verteilung des Chinins auf Serum und rote Blutkörperchen als Giemsa und Schaumann, die gefunden zu haben glaubten, dass das Chinin nicht in den roten Blutkörperchen, sondern nur im Serum vorhanden sei. Hartmann und Zila fanden in einem untersuchten Fall, dass zwar die roten Blutkörperchen nicht von Chinin frei seien, dass aber auch keine hauptsächliche Fixierung des Chinins an die roten Blutzellen stattfindet. Nach meinen Versuchsresultaten müssen wir aber annehmen, dass die roten Blutkörperchen eine besondere Affinität zum



Chinin haben und dasselbe in grösserem Masse als das sie umspülende Serum aufnehmen, so dass in ihnen eine Anreicherung an Chinin stattfindet.

In ähnlicher Weise verhalten sich andere Gifte, z. B. das Chloroform zu den Erythrozyten. Schmiedeberg (29) fand im Jahre 1867 bei Untersuchungen über das Verhalten des Chloroforms im Blut, dass das Chloroform vorwiegend von den Erythrozyten aufgenommen werde, und zwar, wie er vermutete, von dem in diesen enthaltenen Protagon. Pohl (30) bestätigte dieses Resultat und wies nach, dass es das Cholesterin und Lezithin ist, die das Chloroform im roten Blutkörperchen binden. Nun ist das Chinin ein lipoidotroper Stoff und wird wie das Chloroform von den Lipoiden gelöst, an denen die roten Blutkörperchen einen Gehalt von 33 pCt. haben. Es liegt also die Annahme sehr nahe, dass es die Lipoide des Erythrozyten, das Cholesterin und Lezithin, sind, die das Chinin in sich aufnehmen. Natürlich wäre auch daran zu denken, dass das Alkaloid als Base mit den Eiweissbestandteilen des Erythrozyten eine salzartige Verbindung einginge. Dagegen sprechen aber die Erfahrungen von Giemsa und Schaumann und Grosser, denen es nicht gelang, in vitro eine Blutfarbstoff- bzw. Eiweisschininverbindung herzustellen. Auch eigene Versuche sowohl mit Blut- und Blutserum, als auch Eiereiweiss, Kasein und Wittepeptonlösungen eine Chinin-Eiweiss- bzw. -Peptonverbindung herzustellen, indem ich das Chinin als reines Alkaloid und in seinen Salzen verwendete, fielen negativ aus, in welcher Weise ich auch versuchte, Chinin und Eiweiss zur Reaktion zu bringen.

Nach Overton (31) wird aber auch umsoweniger Veranlassung vorliegen zur Annahme, dass ein Alkaloid eine Eiweiss-Alkaloid-Verbindung eingeht und die Lipoidbindung zurücktritt, je grösser der Teilungskoeffizient Oel, bzw. Aether zu Wasser ist. Dieser Teilungskoeffizient ist nun für die Alkaloidbase Chinin — und mit solcher können wir in den Geweben auch bei Einführung von Alkaloidsalzen nur rechnen, infolge der sofortigen Zerlegung dieser Salze durch die Alkalität der Körpersäfte — sehr gross, insofern es sich sehr leicht in Aether und Oel und sehr wenig nur in Wasser löst. Ausserdem muss noch folgender Umstand bedacht werden: Es kommt nämlich in mehr oder weniger schneller Zeit, je nachdem das Chinin per os oder per injectionem verabreicht wird, zu einer Anreicherung des Chinins in den Zellen der Körperorgane. Wir können dies entnehmen aus dem Auftreten der Chininerscheinungen im Gehirn (Schwerhörigkeit, Klingen im Ohr, Uebelkeit, Chininrausch usw.), wo das Alkaloid ebenso wie ein indifferentes Narkotikum in den Lipoiden gesammelt wird. Dies zeigt sich an klinischen Beobachtungen bei Eingabe per os im Durchschnitt nach etwa $^3/_4$—1 Stunde, einer Zeit, zu der also ein derartiger Grad von Chininanreicherung im Gehirn erzielt sein muss, dass es zu den erwähnten klinischen Erscheinungen kommt. Träte in den roten Blutkörperchen, die man sich also nach dem in meinen Versuchen erhobenen Befund gewissermassen als die Transporteure des Chinins vorstellen muss, eine salzartige Chininproteidverbindung ein, so wäre bei der relativ schwereren Löslichkeit einer derartigen Verbin-



dung eine so schnelle Abgabe des Chinins an die Gehirnlipoide nur schwer denkbar. Ist dagegen das Chinin, wenigstens zum grössten Teil, von den Lipoiden der Erythrozyten gelöst, in der Weise der für die Narkotika von H. Meyer (32) betonten lockeren, physikalisch-chemischen, leicht wieder lösbaren Bindung, so kann es an die grossen Lipoidansammlungen im Gehirn und anderen Organen wie Nebennieren, Leber usw. leichter abgegeben werden. Man muss sich dann den Vorgang ähnlich so vorstellen wie beim Chloroform, das auch von den roten Blutkörperchen aufgenommen wird, und bei dem es Pohl in vitro gelang, das zugesetzte und in den roten Blutkörperchen gebundene Chloroform allein durch Luftdurchleitung zu vertreiben. Dass aber das Chinin in den lipoidreichen Organen in gewissem Masse gespeichert wird, geht aus den später erwähnten Versuchen von Giemsa und Prowazek und den Befunden von Giemsa und Schaumann hervor, die das Chinin in diesen Organen noch fanden, als keine Chininurie mehr nachzuweisen war und als das Blut schon chininfrei war und, der Zeit nach der Eingabe entsprechend, nach meinen Untersuchungen schon frei sein musste. Meines Ermessens muss man auch bei den Versuchen von Plehn und Grosser, die bei Leberdurchblutungen nur 50—60 pCt. des dem Blut zugesetzten Chinins wiederfanden, an die Bindung des Chinins durch die Lipoide der Leber denken, wenn auch ein Teil des verschwundenen Chinins als der Zerstörung anheimgefallen zu betrachten ist.

Ehrlich (33) verglich einst die Lokalisation gewisser Farbstoffe im Organismus und auch der Alkaloide im Gehirn mit dem von Stas-Otto begründeten Ausschüttelungsverfahren. Und wie gewisse Zellgruppen der Organe in elektiver Weise die Farbstoffe aufnehmen, so können wir uns auch im vorliegenden Falle die Verteilung des Chinins im Blut vorstellen. Tritt das Chinin ins Blut über, so schütteln die lipoidhaltigen Blutkörperchen das Alkaloid aus dem alkalischen Plasma aus und speichern es, genau wie der Aether im Stas-Otto'schen Verfahren, in sich auf. Es ist daher im Plasma bzw. im Serum nur die kleine Quantität Chinin enthalten, die der Ausschüttelung der Erythrozyten noch nicht verfallen ist. Dabei ist es gleichgültig, ob das Chinin als Salz oder reines Alkaloid verabreicht wird, denn beim Uebertritt in das alkalische Gewebe wird das Salz dissoziiert, und das freie Alkaloid kann nun, entsprechend dem Teilungskoeffizienten zwischen Serum und Lipoid, in Wirkung treten, wie denn auch Giemsa (38) und Schaumann nachwiesen, dass die Wirkung, Resorption und Ausscheidung des freien Chininalkaloids im menschlichen Organismus sich nicht von dem seiner Salze unterscheidet.

Erst als ich nach Beendigung meiner Versuche im November 1918 aus dem Felde zurückkam, lernte ich bei der Durcharbeitung der letzten Literatur auch die einschlägige Arbeit Morgenroth's (34) kennen, in der er ebenfalls zu der Verteilung des Chinins im Blut Stellung nimmt. Morgenroth hatte schon 1913 bei mit Ginsberg (35) unternommenen Versuchen über den Mechanismus der Korneaanästhesie gefunden, dass bei Zusatz von Optochin zu einer Ziegenblutkörperchenaufschwemmung



in Rohrzuckerlösung die anästhesierende Wirkung des Optochins auf die Hornhaut nicht der abzentrifugierten Rohrzuckerlösung, sondern nur dem Blutkörperchenbrei innewohnt, dass also eine Speicherung des Optochins in den roten Blutkörperchen stattfindet. Ferner sprachen auch die Versuchsresultate Boecker's (36) für eine elektive Fixierung des Kaninchen injizierten Optochins in den Blutkörperchen. Morgenroth hat nunmehr in neuen Versuchen mit der Methode der Korneaanästhesie nachgewiesen, dass in derselben Weise wie das Optochin auch das Chinin im Menschen- und Hammelblutkörperchen gespeichert wird. In anderen Versuchen benutzte er die das Wachstum von Pneumo- und Streptokokken hemmende Wirkung der Chinaalkaloide, indem er Optochinlösungen in Ziegenserum und defibriniertem Ziegenblut auf Pneumo- bzw. Streptokokken einwirken liess. Dabei zeigte sich, dass in den Versuchen mit defibriniertem Blut der wirksame Optochingehalt ein wesentlich geringerer war als in dem mit Serum, weil die Blutkörperchen der Flüssigkeit das Optochin entzogen. M. weist auch auf das Auftreten der Hämolyse in Suspensionen der freien Base der Chinaalkaloide hin. An sich wären die dabei in Lösung gehenden sehr geringen Mengen der Alkaloide nicht imstande, eine hämolytische Wirkung auszuüben. Es tritt aber trotzdem eine Hämolyse ein, weil die ungelösten Alkaloidteilchen auf dem Wege der Transgression in die Blutkörperchen übergehen, so dass demnach der Alkaloidgehalt in den Erythrozyten höher als in der Aussenflüssigkeit sein muss. Morgenroth kommt also auf Grund dieser Versuche zu der „Erkenntnis, dass in den roten Blutkörperchen eine Speicherung der Chinaalkaloide, im besonderen des Chinins und des Optochins stattfindet, und dass der Chinin- resp. Optochingehalt der roten Blutkörperchen von dem jeweiligen Gehalt des umgebenden Serums abhängig und stets höher als dieser ist."

Ich fand also in den in vitro gemachten Feststellungen Morgenroth's eine willkommene Bestätigung meiner Versuche, die in vivo ebenfalls die Speicherung des Chinins in den Erythrozyten ergeben hatten.

Mit der Chininanreicherung der roten Blutkörperchen scheint mir auch die von Giemsa und Schaumann gemachte Beobachtung übereinzustimmen, dass im Schwarzwasserfieberanfall mehr Chinin im Harn ausgeschieden wird als in der Norm. Giemsa und Schaumann denken zur Erklärung dieses Verhaltens an die Möglichkeit, dass der Organismus der zum Schwarzwasserfieber disponierten Individuen nicht in dem Masse wie der anderer Personen die Fähigkeit besitze, das Chinin zu zerstören. Meinem Ermessen nach muss vor allem jetzt daran gedacht werden, dass im hämoglobinurischen Anfall ein grosser, oft der grösste Teil der Erythrozyten aufgelöst wird. In diesen Erythrozyten steckte aber ein grosser Teil des im Blut befindlichen Chinins, das nun frei ins Plasma tritt und in anfallsweiser, relativ grösserer Menge das Plasma überschwemmt und daher auch in reichlicherem Masse als in der Norm zur Ausschwemmung durch die Nieren kommt, zugleich mit dem Hämoglobin der Erythrozyten. Dass in vitro nicht nur Blutzellen das Chinin binden, hat sich schon in den Untersuchungen von Giemsa und Prowazek (26) gezeigt. Diese untersuchten den Einfluss von Chinin-



lösungen auf Infusorien (Colpidium colpoda) bei Hinzufügung von Organbreien bzw. Blutserum. Dabei fanden sie, dass das Blutserum fast kein Chinin in sich aufnahm, die Organbreie aber banden wirksames Chinin in sich, so dass sonst tödliche Chininkonzentrationen nicht mehr die Infusorien vernichteten. Am meisten Chinin nahm die Nebenniere auf, nächstdem Leber, Niere und Milz. Von diesen Organen ist das Nebennierengewebe am reichsten an Lipoidgehalt. Im Zusammenhang mit meinen Befunden erscheint für die Wirkung des Nebennierenbreis in den Versuchen von Giemsa und Prowazek eine Bindung des Chinins durch die Lipoide der zugesetzten Organbreie am erklärlichsten.

Betrachten wir nun die bisher in der Literatur vorliegenden Blutuntersuchungen auf Chinin, auf die sich die bisherige Anschauung stützt, dass nur ganz minimale Spuren Chinins jeweils im Blut kreisen. Einen methodischen Einwand gegen diese Versuche konnte ich schon oben hervorheben, insofern ich zeigte, dass es bei in vitro zu defibriniertem Blute zugesetztem Chinin nicht gelingt, durch die Aetherausschüttelung das Alkaloid wieder quantitativ zu gewinnen, so dass also dieser Umstand auch bei den Untersuchungsresultaten nach in vivo verabfolgtem Chinin in Rechnung zu setzen ist. Auch Plehn (18) findet bei seinen Kontrolluntersuchungen nur ungenügende Mengen Chinins wieder. Denn wenn er Chinin zum Blut im Verhältnis von 1 : 800 in vitro zusetzte, so fand er zwar die Thalleiochinprobe, die allerdings noch einen Chiningehalt von 1 : 7500 angibt, positiv, aber ein Chiningehalt im Blut von 1 : 4000 war mit der Kaliumjodquecksilberprobe nur noch schwach nachweisbar. Diese Probe gibt indessen noch bis zu 1 : 200000 Chiningehalt eine Fällung (nach Kerner noch bis zu geringerem Chiningehalt). Wenn also bei einer Chininkonzentration von 1 : 4000 im Blut die Probe schon „nur noch schwach positiv“ ausfiel, so geht daraus hervor, dass es auch in den Kontrollen nur gelang, einen Bruchteil des Chinins wieder herauszuholen. Aber auch abgesehen von diesem in der chemischen Methode beruhenden Einwand müssen an die Versuche Giemsa's und Schaumann's einige Erwägungen geknüpft werden. Giemsa (17) fand in einem Fall von Schwarzwasserfieber im Herzblut kein Chinin vor. Dieses Blut wurde aber erst am 5. Tage nach der Chinineinnahme (angeblich 1,8 g) gewonnen und untersucht. Dass zu dieser Zeit im Blute kein Chinin mehr vorhanden ist, erscheint erklärlich. Nach meinen Untersuchungen sinkt schon nach 10 Stunden der Chiningehalt des Blutes nach peroraler Eingabe von 1,2 g Chin. mur. unter eine Konzentration von 1 : 100000, so dass also nicht anzunehmen ist, dass am 5. Tage das Blut noch nachweisbare und überhaupt noch Spuren des Alkaloids enthält, zumal nur ganz ausnahmsweise über den dritten Tag hinaus im Urin sich mit der sehr empfindlichen Kaliumjodquecksilbermethode Spuren Chinins nachweisen lassen. Derselbe Einwand lässt sich gegen den dritten Hundeversuch von Giemsa und Schaumann machen. Dieser Hund, der mehrere Tage je 0,3 g Chinin erhalten hatte, enthielt am 3. Tage nach der letzten Dosis kein Chinin mehr im Blut. Auch dieser Befund scheint ohne weiteres in seiner Negativität erklärlich. Und dass bei dem zweiten Hund 24 Stunden nach 0,5 g Chinin kein Chinin mehr



gefunden wurde, steht ebenfalls nicht zu meinen Befunden im Widerspruch, insofern, wie oben gesagt, schon 10 Stunden nach Eingabe von 1,2 g Chinin die Blutkonzentration unter 1 : 100000 lag, also unter Zugrundelegung dieses Wertes bei Eingabe von 0,5 g nach 10 Stunden nur noch mit einem Höchstgehalt des Blutes an Chinin von unter 1 : 200000 gerechnet werden konnte, so dass zwanglos angenommen werden kann, dass nach weiteren 14 Stunden die etwa noch im Blute vorhandenen, sicher höchst geringen Spuren nicht mehr nachweisbar waren. Bei dem Hund, dessen Blut die Verfasser 24 Stunden nach Eingabe von 1 g Chinin untersuchten, fanden sich noch Spuren Chinins im Serum, nicht in den roten Blutkörperchen. Dies Ergebnis steht im Widerspruch zu meinen Befunden, nach denen ich das Chinin in den Erythrozyten noch nachweisen konnte, wenn es im Serum nicht mehr nachweisbar war. In einem vierten Fall, den die Verfasser $1^1/_4$ Stunden nach subkutaner Injektion von 2 g Chinin untersuchten, fanden sie sowohl im Serum als auch in den roten Blutkörperchen Chinin. Dass in diesem Fall die Quecksilberkaliumjodidreaktion ein nur schwaches Resultat ergab, kann in der in der Zeit von $1^1/_4$ Stunden noch unvollkommen erfolgten Resorption des Chinins seine Erklärung finden, denn bei intramuskulärer Injektion von 1 g Chinin, wobei die Aufnahme des Alkaloids in die Blutbahn wesentlich schneller vor sich geht, fand Plehn nach einer Stunde im Blut sogar eine positive Thalleiochinreaktion, die also doch mindestens eine Chininkonzentration von 1 : 7500 voraussetzt. Aus dem Gesagten geht also hervor, dass die bisherigen Untersuchungsresultate teils wegen der Mängel der chemischen Methodik, teils wegen des Zeitpunktes, zu dem nach der Chinineinnahme die Blutuntersuchungen erfolgten, nicht beweisend dafür sind, dass die Chininkonzentration im Blute nur die minimale Höhe erreicht, die eine Giftwirkung schwer erklärlich erscheinen lässt. Dass neuerdings auch Hartmann und Zila mit ihrer an sich sehr schönen fluoroskopischen Methodik ebenfalls nach peroraler Einverleibung des Chinins so geringe Chininwerte im Blut finden, kann meines Ermessens nur an der vorhergehenden, nur ungenügende Extraktion des Chinins zulassenden Ausschüttelungsmethode liegen.

Nach meinen Untersuchungen erreicht die Chininkonzentration in den Erythrozyten, infolge der elektiven Aufnahme des Chinins in denselben, etwa 3 Stunden nach der Eingabe den höchsten Grad. In den Versuchen gab ich als Dosis 1,2 g. Legen wir aber bei den folgenden Ueberlegungen die wohl im allgemeinen angewandte und als wirksam erwiesene Einzeldosis von 0,25—0,3 g Chin. mur. zu Grunde, so würde nach meinen Ergebnissen 3 Stunden nach der Eingabe im Blut eine Chininkonzentration von etwa 1 : 120000 bestehen. Die Kurve des Chininspiegels im Blut erhebt sich innerhalb der ersten 3 Stunden nach der Einverleibung bis zu dieser Höhe und sinkt danach etwas langsamer, als der Anstieg war, bis sie nach 6 Stunden bei etwa 1 : 200000 und nach 10 Stunden unter 1 : 400000 angelangt ist. Dem gegenüber zeigte sich der Chiningehalt des Serums ausserordentlich viel geringer. Wie oben ausgeführt, konnte ich nach Eingabe von jedesmal 1,2 g Chin. mur.



eine Chininkonzentration im Serum von 1 : 70000 bis 1 : 100000 nur in der Zeit von 2—4 Stunden nach der Eingabe nachweisen. Bei Zugrundelegung einer eingegebenen Einzeldosis von 0,3 g würde also in dieser Zeit nur eine viermal geringere Konzentration bestehen, d. h., wir müssen damit rechnen, dass nach Eingabe von 0,3 g Chinin per os der Chiningehalt des Serums als höchsten Grad den einer Konzentration von 1 : 280000 nach 3 Stunden erreicht, dass er zwei Stunden nach der Eingabe etwa bei 1 : 300000 und 4 Stunden nach der Eingabe bei 1 : 400000 liegt. Und auch wenn man in der üblichen Weise 4—5 mal über den Tag verteilt je 0,3 g Chinin gibt, so kann der Serumgehalt an Chinin kaum nennenswert höhere Konzentration erreichen, da es sich zeigte, dass schon 4 Stunden nach der ersten Dosis nur eine Konzentration von etwa 1 : 400000 bestand, mithin durch den Zuwachs der zweiten Eingabe von 0,3 g nicht eine besondere Erhöhung des Chiningehalts zu erwarten ist.

Wenn also Morgenroth darauf hinweist, dass die Annahme einer Abtötung der frei im Blutplasma befindlichen Malariaformen bei einem so niedrigen Chiningehalt auf Schwierigkeiten stösst, so kann ihm darin ohne weiteres beigestimmt werden. Nur glaube ich, dass man der Annahme einer ektoglobulären Sterilisation der Plasmodien bei der Erklärung der Chininwirkung überhaupt völlig entraten kann. Dass freie Merozoiten im Plasma nur sehr selten gesehen werden, ist genügend bekannt. Es geht daraus hervor, dass die Merozoiten nach Zerfall der Teilungsform nur kürzeste Zeit im Plasma sich aufhalten und sofort dem nächsten Erythrozyten zusteuern und sich ihm akkolieren. Und ebenso werden sich die Sporozoiten nach erfolgter Infektion verhalten. Und die im Plasma gelegentlich frei vorkommenden Tropikagametozyten (Halbmonde) sind ja auch erfahrungsgemäss durch die gewohnten Chiningaben am wenigsten zu beeinflussen. Gehört doch nach Versuchen Löwenstein's (37) sogar eine Chininkonzentration von 1 : 100000 dazu, um in den Halbmonden regressive Veränderungen sichtbar zu machen. Man wird also nicht fehl gehen, wenn man ektoglobuläre Chininwirkung bei der Malaria nicht hoch einschätzt.

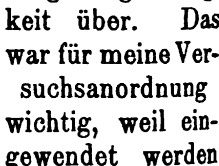
Morgenroth diskutiert nun ausser der Möglichkeit einer ekto- und endoglobulären Sterilisation noch einen dritten Wirkungsmodus, den er als den möglicherweise wirkungsvollsten hinstellt. Ausgehend von der Chininspeicherung der Erythrozyten stellt er die Theorie auf, dass die Mero- und Sporozoiten bei ihrem Eindringen auf die mit Chinin beladenen Erythrozyten eine chemotaktische Repulsion erführen und im Plasma, ohne Ernährungs- und Wachstumsmöglichkeit, schnell zu Grunde gingen. So geistvoll diese Theorie ist, wird sie doch durch bisher bekannte analoge Vorgänge nicht begründet, ganz abgesehen davon, dass sie mit der klinischen Beobachtung nicht übereinstimmt und die Frage der Chininwirkung durchaus nicht einfach löst. Denn wenn auch Morgenroth für die Vernichtung der Schizonten die Repulsion der Merozoiten für ausreichend hält, so muss er doch zur Erklärung der Chininwirkung auf die Gametozyten (dass eine solche stattfindet, hat Schoo erwiesen) eine „echte chemotherapeutische Sterilisation“ heranziehen. De facto haben



aber gerade die Gametozyten nach einstimmigem Urteil aller Malariakenner seit Golgi und Celli eine wesentlich höhere Chininresistenz als die Schizonten und die Merozoiten. Prowazek (26) findet denselben Vorgang der erhöhten Chininresistenz bei seinen Versuchen mit Colpidium colpoda bei im „Stadium der sogenannten sexuellen Reife“ stehenden Infusorien. Wenn wir also die chemotherapeutische Chininwirkung für die schwerer angreifbaren Formen annehmen sollen, was brauchen wir da für die jüngeren Formen, deren Chininempfindlichkeit viel grösser ist als die der Gametozyten, eine andere Chininwirkung anzunehmen als auf die Geschlechtsformen? Und wir sehen doch auch in den Experimenten der oben (S. 71—72) erwähnten Autoren und in meinen Versuchen das Chinin schädigend und hemmend auf die Protozen einwirken und noch in hochgradigen Verdünnungen eine Entwicklungshemmung hervorrufen. Ausserdem würde aber auch die klinische Erfahrung mit einer chemotaktischen Repulsion der Merozoiten nicht in Einklang zu bringen sein. Man beobachtet es oft, dass bei einer in Behandlung tretenden Malaria der nächste Anfall nach Beginn der Chininbehandlung sich noch einstellt, dass er aber auch oft in mehr oder weniger abgeschwächtem, mitunter sehr schwachem Masse eintritt, und dass er auch öfter ganz ausbleibt. Würde nun eine chemotaktische Repulsionswirkung die Ursache des Absterbens der Plasmodien sein, so müssten wir in jedem Falle ein Ausreifen der wachsenden Parasitengeneration bis zur Schizogonie, mit deren Vollendung dann das Ausschwärmen der Merozoiten unter vollem Anfall einträte, erwarten müssen, und hierauf gingen dann die Merozoiten unter der chemotaktischen Repulsion im Plasma zu Grunde. Der Umstand, dass oft die Chininwirkung den nächsten Anfall ganz kupiert oder mehr oder weniger abschwächt, beweist mit Sicherheit, dass die Giftwirkung des Chinins schon auf die endoglobulären Malariaparasiten wirkt und sie in ihrer Entwicklung zu den reifen Teilungsformen schädigt oder unterbricht. Auch spricht die bekannte, bei genauer zeitlicher Registrierung am Krankenbett zu konstatierende und schon von Golgi und Mannaberg beschriebene Beobachtung, dass mitunter der nächste Anfall nach der Chininverabfolgung, wenn er noch eintritt, hinausgeschoben wird und also postponiert, dafür, dass analog der an freilebenden Protozoen festgestellten Entwicklungshemmung, auch die Malariaparasiten endoglobulär in ihrer Entwicklung gehemmt werden.

Immerhin war es interessant, den Vorgang der chemotaktischen Repulsion einmal an freilebenden Protozoen zu prüfen. Ich machte mir daher eine Versuchsanordnung zurecht, bei der ich mir zwar bewusst bin, dass sie sich mit dem Verhalten des Malariamerozoiten und Sporozoiten im Blute nicht ganz deckt, die aber dennoch eine gewisse Aufklärung darüber gibt, ob überhaupt bei freilebenden Protozoen eine derartige chemotaktische Repulsion in die Erscheinung tritt. In einem T-Rohr von der umstehend gezeichneten Form wurde eine Paramäzienkultur in der beschriebenen Weise angesetzt. Nachdem eine reichliche Zahl von Paramäzien entwickelt war, wurde durch das senkrechte Rohr ein die Lichtung des wagerechten Rohrs fast ausfüllendes Kügelchen gebracht, das aus Butter mit einem darein gemischten Gehalt von 1000 : 1 Chin. pur.

bestand. Wenn das Chinin nun eine repulsierende Wirkung auf die Paramäzien ausübte, so würden diese von dem Kügelchen sich zurückziehen und, da das Kügelchen das eine Ende des Rohres erfüllte, in den anderen Teil des Rohres gehen. Dies trat nicht ein. Da ich bei der Butter jedoch nicht ermessen konnte, wie weit das Chinin sich darin löste, so bereitete ich mir eine Lösung von Chininalkaloid in dem von verschiedenen Firmen in Ampullen gelieferten Lezithin. In diesem löst sich das Chinin klar, und ich setzte es im Verhältnis von 1 : 1000 zu. Alsdann verfertigte ich mir kleine Kugeln aus Holundermark, die ich in dieser Chinin-Lezithinlösung 24 Stunden liegen liess, bis sie ganz damit vollgesogen waren. Ich glaubte so den Chininlösungsverhältnissen im Erythrozyten näher zu kommen. Alsdann musste ich mich erst davon überzeugen, ob auch von dem im Lezithin gelösten Chinin etwas an die Umgebungsflüssigkeit abgegeben wurde. Zwar war diese Chininabgabe an die Umgebungsflüssigkeit nicht für eine Einwirkung auf die Protozoen durchaus erforderlich. Denn nach dem von Morgenroth beschriebenen Vorgang der Transgression hätte das Chinin auch aus der Lezithinlösung auf das an das Kügelchen sich anlegende Paramäzium übertreten können. Liess ich nun ein solches präpariertes Kügelchen in einer kleinen Schale mit destilliertem Wasser etwa 12 Stunden liegen, so konnte ich im destillierten Wasser nur eine ganz schwache Chininreaktion mit Kalium Quecksilberjodid nachweisen. Es geht also aus dem Chinin-Lezithin bloss eine Spur Chinin in die Umgebungsflüssigkeit über. Das war für meine Versuchsanordnung wichtig, weil eingewendet werden konnte, dass Paramäzien nicht wie die erythrozytotropen Malariaplasmodien sich an das getränkte Holunderkügelchen anlegen. Nunmehr wurde der Versuch mit dem Lezithin-Chininkügelchen wiederholt, und auch hierbei stellte sich, selbst bei mehrstündigem Liegenlassen an einem Rohrende, keine ungleichmässige Verteilung der Paramäzien in der Kulturflüssigkeit ein. Um nun den Versuch noch sinnfälliger zu gestalten, schaltete ich das Röhrchen in einen Stromkreis ein, indem ich durch jeden seitlichen Korken, wie in der Zeichnung dargestellt, einen Kupferdraht hindurchbohrte. Liess ich nun einen galvanischen Strom hindurchfliessen, so sammelten sich die Paramäzien innerhalb kürzerer Zeit prompt an der Anode an. Ich legte die Anode an den linken Pol, der direkt an dem senkrechten Schenkel des T-Rohres sich befand, und brachte dann, nachdem die Paramäzien sich gesammelt hatten, das Chininkügelchen an den Pol. Auch hier konnte ich keine Flucht der Paramäzien beobachten; dieselben liessen sich durch den in ihrer Mitte erschienenen, doch mit relativ starkem Chiningehalt versehenen Körper durchaus nicht in ihren lebhaften linearen Lokomotionen stören und gingen vor allem nicht von der Anode fort. Ich konnte also bei freilebenden Protozoen den Vorgang der chemotaktischen Repulsion nicht finden.



Nach vorstehenden Ausführungen erheben sich also gewichtige Bedenken gegen die Theorie einer lediglich chemotaktischen Chininrepulsionswirkung im Sinne Morgenroth's. Durch die von Morgenroth und mir gezeigte Chininspeicherung in den Erythrozyten scheint vielmehr die endoglobuläre Schädigung bzw. Abtötung der Malariaplasmodien die Wirkung des Chinins bei der Malaria in einfachster und ausreichendster Weise zu erklären. Wir stehen also damit in Uebereinstimmung mit bewährten Malariaforschern wie Mannaberg, Romanowski, Ziemann, Schaudinn, Plehn u. a., die die im nativen und gefärbten Blutpräparat beobachteten regressiven Veränderungen der in den Erythrozyten gelegenen Plasmodien als Ausdruck der Chininwirkung angesehen und beschrieben haben.

Ich kehre nunmehr zu den Erwägungen zurück, die mich bei Beginn meiner Untersuchungen beschäftigten, nämlich einen Beitrag zu liefern zu der Frage, ob der Organismus des Chiningewöhnten sich anders zum Chinin verhält als der des Ungewöhnten. Bei der Untersuchung der Ausscheidung im Urin hatten sich, nicht in Uebereinstimmung mit Teichmann und Löwenstein und Neuschloss, sichere Unterschiede zwischen Gewöhnten und Ungewöhnten nicht ergeben. Unter den Malariakranken, deren Blut ich auf Chiningehalt untersucht hatte, fanden sich eine grössere Anzahl solcher, die schon monatelang, z. T. schon das Jahr vorher hindurch Chinin genommen hatten, also chiningewöhnt waren, und deren zum Teil mehrfache Rückfälle auch zeigten, dass bei ihnen das Chinin nicht genügt hatte, die Malaria zu heilen. Nach den Teichmann'schen Untersuchungen sollen nun bei solchen Gewöhnten die Chininkonzentrationen im Blut wesentlich geringer sein als bei den Ungewöhnten. Und zwar kam Teichmann in Analogie zu den bekannten Faust'schen Befunden (40) über die vermehrte Morphinzerstörung bei der Gewöhnung zu der Deutung, dass der chiningewöhnte Organismus imstande sei, das Chinin in erhöhtem Masse zu zerstören. Loewenstein und Neuschloss kamen zu derselben Anschauung auf Grund von Chininbestimmungen im stündlich entleerten Urin, dessen Chiningehalt bei Gewöhnten geringer sei als bei Ungewöhnten. Teichmann findet sogar mitunter bei längerer Chiningewöhnung eine so grosse Zerstörung des Chinins im Organismus, dass überhaupt ein Fehlen der Chininausscheidung im Urin zu verzeichnen ist. — Unter vielen Hunderten von chiningewöhnten Malariakranken habe ich diesen Befund nie erheben können. — Obgleich nun gegen die vermehrte Zerstörung des Chinins im Organismus des Gewöhnten schon die bei Gewöhnten und Ungewöhnten sich in den gleichen Grenzen bewegenden Chininausscheidungswerte im Urin sprachen, so prüfte ich die in meinen Blutbestimmungen erhaltenen Zahlen auf Differenzen zwischen Gewöhnten und Ungewöhnten. In meinen Chininbestimmungen im Blut lässt sich nun ein Unterschied zwischen Gewöhnten und Ungewöhnten in der Höhe des Chiningehaltes nicht erweisen. Die Werte bei den Gewöhnten liegen in derselben Weise wie bei den Ungewöhnten in geringer Breite um die angegebenen Durchschnittswerte, und ebenso verhält sich auch die Dauer des Chininspiegels.



Ich kann also auf Grund meiner Untersuchungen die Befunde Teichmann's nicht bestätigen, der Chiningehalt des Blutes zeigt sich bei Gewöhnten in derselben Höhe wie bei Ungewöhnten.

Liegt nun also bei fortgesetztem längeren Chiningebrauch keine vermehrte Zerstörung des Alkaloids im Organismus vor, so wäre doch noch daran zu denken, dass der Darm vielleicht im Lauf der Chiningewöhnung die Eigenschaft erhielte, das in den Magendarmkanal kommende Chinin weniger gut aufzunehmen. Es würde dies in Analogie zu setzen sein mit den bekannten Anschauungen Cloetta's (43) bei der Arsengewöhnung über die verminderte Resorption des Arsens aus dem Darm, die allerdings später von Haussmann (44) und Joachimoglu (45) widerlegt wurden. In diesem Falle müsste einerseits die im Kot ausgeschiedene Chininmenge bei der Gewöhnung vermehrt sein. Andrerseits wäre zu erwarten, dass durch die eventuell verminderte Resorption aus dem Darm sich ein geringerer Chininspiegel im Blut und eine geringere Ausscheidung im Urin zeigen würde. Wenngleich mit dem Fehlen dieser beiden Erscheinungen schon eine Verringerung der Chininresorption widerlegt war, so unternahm ich dennoch in 15 Fällen eine Bestimmung des im Stuhl ausgeschiedenen Chinins. Bei einigen Fällen wurde diese Bestimmung sogar zweimal mit einem Zwischenraum von einigen Wochen vorgenommen. Ich verfuhr dabei nach folgender Methode: An den beiden der Einnahme von 1,2 g Chin. mur. folgenden Tagen wurde der Stuhl gesammelt und mit 200 ccm 10 proz. Essigsäure eingehend verrieben, und darauf durch ein Faltenfilter filtriert. Das Filtrat wurde mit NaOH stark alkalisch gemacht und hierauf nach dem Erkalten mit 2 mal 100 ccm Aether ausgeschüttelt. 50 ccm Aether wurden dann verdunstet und der Rückstand in 50 ccm verdünnter Schwefelsäure aufgenommen. Hiervon wurden dann 5 ccm mit saurer Kaliumquecksilberjodidlösung versetzt. Durch Vergleich mit ebenso behandelten Chininlösungen bekannten Gehaltes wurde dann die Chininkonzentration bestimmt. Es lässt sich auf diese Weise annähernd und für vorliegenden Zweck genügend genau der Chiningehalt der Fäzes ermessen, zum mindesten bekommt man bei den verschiedenen Untersuchungen vergleichbare Werte, aus denen deutlich hervortritt, wenn grössere Unterschiede im Chiningehalt des Stuhles vorhanden sind. Und darum handelt es sich ja hauptsächlich nur festzustellen, ob bei Chiningewöhnten die Chininausscheidung im Stuhl grösser ist als bei Ungewöhnten. Die Untersuchungen ergeben folgende Werte (siehe nebenstehende Tabelle).

Die Chininausscheidung im Stuhl schwankte also von 0,4—4,2 pCt. der per os eingenommenen Menge von 1,2 g. Vor allem aber zeigte sich, da diese Zahlen auf absolute Genauigkeit des quantitativen Gehalts keinen Anspruch erheben können, sondern nur vergleichsweise bewertet werden dürfen, dass bei Gewöhnten und Ungewöhnten sich kein konstantes Verhalten in dem Sinne zeigte, dass die Gewöhnten mehr Chinin im Stuhl ausschieden als die Ungewöhnten. Vielmehr fanden sich ebenso wie bei den Ungewöhnten individuelle Unterschiede der Stuhlquote des einverleibten Chinins.



Lfd. Nr.		Datum	Ein-gegebenes Chinin g	Im Stuhl	
				vom	gefundenes Chinin
1	Wagner, Malaria (ungewöhnt)	3. 5.	4 × 0,3	4.— 5. 5.	0,0066 g = 0,7 pCt.
2	Hering, Malaria (gewöhnt)	5. 5.	4 × 0,3	6.— 7. 5.	0,04 „ = 0,4 „
3	Weiss, Ty. verd. (ungewöhnt)	8. 5.	2 × 0,6	9.—10. 5.	0,02 „ = 2,0 „
4	Stephan, Malaria (gewöhnt)	15. 5.	4 × 0,3	16.—17. 5.	0.044 „ = 2,7 „
5	Huber, Bronchitis (ungewöhnt)	20. 5.	4 × 0.3	21.—22. 5.	0,01 „ = 1,0 „
6	Zemke, Malaria (gewöhnt)	23. 5.	4 × 0,3	24.—25. 5.	0,025 „ = 2,5 „
7	Brill „ „	27. 5.	4 × 0,3	28.—29. 5.	0,066 „ = 3,0 „
8	Meyer „ „	27. 5.	4 × 0,3	28.—29. 5.	0,0134 „ = 1,3 „
9	Formanski „ (ungewöhnt)	5. 6.	4 × 0,3	6.— 7. 6.	0,0286 „ = 0,9 „
10	Darius „ (gewöhnt)	8. 6.	4 × 0,3	9.—10. 6.	0,022 „ = 2,2 „
11	Brun „ (ungewöhnt)	9. 6.	4 × 0,3	10.—11. 6.	0,074 „ = 4,2 „
12	Steg „ (gewöhnt)	11. 6.	4 × 0,3	12.—13. 6.	0,004 „ = 0,4 „
13	Zemke „ „	17. 6.	4 × 0,3	18.—19. 6.	0,0167 „ = 1,7 „
14	Weiss, Ty. verd. (ungewöhnt)	21. 6.	4 × 0,3	22.—23. 6.	0,04 „ = 4,0 „
15	Hering, Malaria (gewöhnt)	21. 6.	4 × 0,3	22.—23. 6.	0,02 „ = 2,0 „

Zusammenfassend können wir also sagen, dass wir aus dem bisher messbaren Verhalten des Chinins im Organismus nicht in der Lage sind, den Schluss zu ziehen, dass die Ursache des mangelhaften Effektes des Chinins in manchen Fällen von Malaria eine Gewöhnung des Organismus an das Chinin sei, mag man bei dieser an eine vermehrte Zerstörung des Chinins oder an eine sonstwie geänderte Reaktion des Körpers auf das Chinin denken. Da auch das Chinin seine Wirkung auf die Malariaparasiten wohl ausschliesslich in den roten Blutkörperchen ausübt, so würde eine vermehrte Zerstörung des Alkaloids, die doch nur in den Organen geschehen kann, zu denen es durch die Erythrozyten transportiert wird, für die Chininwirkung auf die Plasmodien keine Bedeutung mehr haben. Denn das ins Plasma gelangende Alkaloid wird sehr schnell von den Erythrozyten aufgenommen und mitgeführt und wirkt während dieses Transportes auf die Plasmodien ein. Wenn es dann in die Organe abgegeben wird, so hat es die beabsichtigte Vergiftung der Plasmodien bereits vollführt, und da nicht anzunehmen ist, dass schon in den roten Blutkörperchen ein Abbau des Chinins stattfindet, so wäre also eine vermehrte nachträgliche Zerstörung bzw. ein veränderter Abbau des Chinins (man denke an das unwirksame Dihydroxylchinin Kerner's) für den chemotherapeutischen Effekt bei der Malaria irrelevant. Als nächstliegendster und einfachster Wirkungsmodus der Chiningewöhnung dürfte demnach wohl immer noch der der Gewöhnung der Plasmodien an das Alkaloid und der dadurch erworbenen relativen Chininfestigkeit (klinische Beobachtungen von Nocht und Werner, Neiva und anderen Beobachtern) anzusehen sein. Geben uns doch für diese Annahme die grundlegenden Arbeiten Ehrlich's und seiner Schule und anderer genügend sichere Berechtigung.

Für das Chinin speziell haben die Untersuchungen von Davenport und Neal (47), ferner die von Garbowsky, Prowazek und neuerdings von Eugling (48) die Gewöhnung verschiedener Protozoen an das Alkaloid erwiesen.



Ergeben sich nun aus dem geschilderten Verhalten des Chinins im Blute neue Gesichtspunkte für die perorale Chinintherapie bzw. -prophylaxe der Malaria?

Schon den alten Malariakennern vor der Entdeckung Laveran's war bekannt, dass das Chinin einige Stunden vor dem erwarteten Anfall verabreicht die beste Wirkung zeigte. Späterhin hatte dann Golgi unter Beobachtung des Parasitenbefundes gezeigt, dass der zweckmässigste Zeitpunkt für die Chininverabreichung die Zeit von 3—5 Stunden vor dem Anfall sei und für die Behandlung eine Dosis von 1 g Chinin zu dieser Zeit empfohlen. Es stimmt also die Zeit der optimalen Chininwirkung mit der in meinen Versuchen gefundenen höchsten Höhe des Chininspiegels im Blut überein. Als dann später andere Beobachter (Grassi, Celli u. a.) die Wirksamkeit auch kleinerer mehrmaliger Chinindosen in der Malariabehandlung erwiesen, stellte Nocht sein bekanntes Schema auf, indem er das Chinin in fraktionierten Dosen von 5 × 0,2 g über den Tag verteilt empfahl. Mit diesem Verfahren, das also an Stelle der früher üblichen Anreicherung des Blutes nach 1 g während des Anfalles einen zwar niedrigeren, aber annähernd während des Tages konstanten Chininspiegel im Blute setzt, lassen sich in vielen Fällen Beseitigung der Anfälle und Heilung der Malaria erzielen. Es hat jedenfalls dies Verfahren, das mit gewissen Vorzügen für den Kranken und Arzt verknüpft ist, sich mindestens nicht schlechter erwiesen als die früher übliche Art einmaliger grösserer Chininverabfolgung bestimmte Zeit vor dem Anfall, bei der also der Zeitpunkt des höchsten Chiningehaltes des Blutes mit dem Anfall zusammenfallen soll.

Während man also bei einer Behandlungsweise wie der Nochtschen von einer zeitlichen Berücksichtigung der maximalen Chininkonzentration im Blut nach einer bestimmten Dosis absehen kann, erscheint eine solche zeitliche Berücksichtigung für die Malariaprophylaxe von grosser Wichtigkeit. Zwar ist es für die Prophylaxe, die in mehrtägigen Intervallen grosse Chinindosen (1 g) verabfolgt, gleichgültig, zu welcher Tageszeit das Chinin genommen wird, denn diese Art der Prophylaxe geht von der Absicht aus, bei in der Zwischenzeit erfolgter Infektion die an Zahl noch geringen aus den Sporozoiten entwickelten Schizonten abzutöten. So empfahl Koch am 8. und 9. Tage, C. Schilling am 6. und 7. Tage, Ziemann am 4. Tage je 1 g Chinin, Plehn an jedem 5. Tag 0,5 g, und auch während des Krieges wurden derartige Prophylaxevorschläge gemacht (z. B. Mühlens, Eugling). Aber für die Prophylaxe, die mit täglichen kleineren Chiningaben (0,25—0,3 g) die etwa eingedrungenen Sporozoiten vernichten will, ist der Zeitpunkt der Chininwirkung im Blut von sehr grosser Wichtigkeit. Da nämlich die Anophelinen nur des Nachts stechen, so muss verlangt werden, dass zur Zeit der Infektionsgefahr, d. h. der Nacht, der Chiningehalt des Blutes ein ausreichender ist, um die Sichelkeime abzutöten. Wird nun die prophylaktische Dosis von 0,25—0,3 g z. B. am Morgen oder Vormittag gegeben, so wird am Abend, d. h. nach 10 oder mehr Stunden nur noch ein derartig geringer Chiningehalt (unter 1 : 400000) vorhanden sein, dass die Sporozoiten nicht mehr abgetötet werden. Wenn dann am nächsten



Tag die neue Dosis Chinin verabfolgt wird, so sind die inzwischen gewachsenen endoglobulären jüngeren Parasiten schon weniger chininempfindlich geworden (Golgi), es mag dann zwar eine Anzahl von ihnen abgetötet werden, eine Anzahl wird aber, wie man aus dem Versagen der Prophylaxe und den Beobachtungen Werner's u. a. (W. wies 1914 bei in Prophylaxe stehenden Soldaten in Deutsch-Süd-West während der Prophylaxe Plasmodien im Blut nach ohne Anfälle oder Krankheitserscheinungen) weiterleben und sich weiter entwickeln, und so wird sich allmählich ein Zustand der Gewöhnung der Plasmodien an die kleinen Chinindosen herausstellen, der dann die Ursache zu späterem Versagen der Chininkur bei ausgesprochener klinischer Malaria wird. Mit Recht ist daher von verschiedenen Autoren, so neuerdings von Eugling auf die Gefahr der Chiningewöhnung der Plasmodien bei täglicher nicht zweckmässiger Prophylaxe hingewiesen worden.

Da nun nach vorstehenden Untersuchungen anzunehmen ist, dass im allgemeinen der Chiningehalt des Blutes 2—6 Stunden nach Einnahme von 0,3 g Chinin sich zwischen 1 : 130000 und 1 : 200000 bewegt, dass er aber später wesentlich niedrigere Konzentration hat, so erscheint als zweckmässigster Zeitpunkt für die Einnahme der prophylaktischen Chinindosis die Zeit etwa 1 Stunde vor Beginn der Abenddämmerung. Und für Menschen, die wie z. B. postenstehende oder im Freien lagernde Soldaten die ganze Nacht hindurch der Infektionsgefahr ausgesetzt sind, wird es erforderlich sein, die Dosis von 0,3 g Chinin 5 Stunden nach der ersten zu wiederholen. Auf diese Weise dürfte es gelingen, die ins Blut gelangten Sporozoiten jederzeit während der Nacht einer für sie tödlichen Chininkonzentration in den Erythrozyten auszusetzen.

Anmerkung: Von einer Veröffentlichung der Versuchsprotokolle musste Raummangels wegen abgesehen werden.

Literaturverzeichnis.

1) Nocht und Werner, Beobachtungen über relative Chininresistenz bei Malaria aus Brasilien. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 34. S. 1557. — 2) Teichmann, Klinische und experimentelle Studien über die Chiningewöhnung des menschlichen Körpers und die scheinbare Chininfestigkeit der Malaria-Plasmodien. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 35. — 3) Löwenstein und Neuschloss, Untersuchungen über die Chininausscheidung im menschlichen Harn. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1917. Bd. 84. H. 2. — 4) Neuschloss, Ueber die kombinierte Neosalvarsan-Chinintherapie bei tropischer Malaria usw. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 37, Feldbeil. — 5) Müller, L. R., Ueber die Behandlung des Wechselfiebers. Münchener med. Wochenschr. 1918. S. 121. — 6) Giemsa und Halberkann, Ueber das Verhalten des Chinins im menschlichen Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 48. S. 1501. — 7) Hartmann und Zila, Ueber die sogenannte Chiningewöhnung. Münchener med. Wochenschr. 1917. Nr. 50. S. 1597. — 8) Schittenhelm und Schlecht, Erfahrungen über die Malaria und ihre Behandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 12. S. 314. — 9) Kerner, Beiträge zur Kenntnis der Chininresorption. Pflüger's Arch. 1869. Bd. 2. S. 200; 1870. Bd. 3. S. 93. — 10) Kleine, Ueber die Resorption von Chininsalzen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1901. Bd. 38. S. 458. — 11) Mariani, L'assorbimento e l'elimiazione delle chinina etc.

1904. (zit. von Giemsa und Schaumann.) — 12) Schmitz, Ueber Ausscheidung und Bestimmung des Chinins im Harn und Fäzes. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1907. Bd. 56. S. 301. — 13) Giemsa und Schaumann, Pharmakologische und chemisch-physikalische Studien über Chinin. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1910. Bd. 11. Beih. 3. — 14) Grosser, Ueber das Verhalten des Chinins im Organismus. Biochem. Zeitschr. Bd. 8. H. 1. — 15) Katz, Ueber die Ausscheidung des Chinins beim Hunde und über eine neue Methode der quantitativen Chininbestimmung. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 36. S. 144. — 16) Flamini, L'assorbimento del tannato di chinina etc. 1906 (zit. von Giemsa und Schaumann). — 17) Giemsa, Aufspeicherung und Retention des Chinins im menschlichen Organismus. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1908. Bd. 12. Beihefte. — 18) Plehn, A., Malaria und Chinin. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1907. Bd. 11. S. 763. — Derselbe, Weitere Untersuchungen über die Schicksale des Chinins im Organismus. Ebenda. 1909. Bd. 13. Beihefte S. 375. — 19) Hartmann und Zila, Das Schicksal des Chinins im Organismus. Arch. f. exper. Pathol. 1918. Bd. 83. S. 221. — 20) Binz, Vorlesungen über Pharmakologie 1891. Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft. 1867. S. 305; Arch. f. mikrosk. Anatomie. 1867. S. 383; Arzneimittellehre. 1912. S. 224; Eulenburg's Real-Enzyklopädie u. a. a. O. — 21) Grethe, Ueber die Wirkung verschiedener Chininderivate auf Infusorien. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1896. Bd. 56. S. 189. — 22) Tappeiner, Ueber die Wirkung der Phenylchinoline und Phosphine auf niedere Organismen. Arch. f. klin. Med. 1896. Bd. 56. S. 369. — 23) Korentschewsky, Untersuchungen über die Wirkung von Giften auf einzellige Organismen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1903. Bd. 49. S. 7. — 24) Bokorny, Vergleichende Studien über die Giftwirkung verschiedener chemischer Substanzen bei Algen und Infusorien. Pflüger's Arch. 1896. Bd. 64. S. 262. — 25) Sand, Action thérapeutique de l'arsenic, de l'aniline etc. Bruxelles 1901 (zit. von Giemsa und Prowazek). — 26) Giemsa und Prowazek, Wirkung des Chinins auf die Protistenzelle. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1908. Bd. 12. Beihefte. S. 189. — Prowazek, Einführung in die Physiologie der Einzelligen. — 27) Jollos, Experimentelle Untersuchungen auf Infusorien. Biol. Zentralbl. 1913. Bd. 33. S. 222. — Derselbe, Variabilität und Vererbung bei Mikroorganismen. Zeitschr. f. induktive Abstammungs- und Vererbungslehre. 1914. Bd. 12. S. 14. — Derselbe, Die Fortpflanzung der Infusorien und die potentielle Unsterblichkeit der Einzelligen. Biol. Zentralbl. 1916. Bd. 36. S. 497. — 28) Garbowski, Arch. f. Protistenkunde. 1908. — 29) Schmiedeberg, Ueber die quantitative Bestimmung des Chloroforms im Blut und sein Verhalten gegen dasselbe. Arch. f. Heilkunde. 1867. S. 273. — 30) Pohl, Ueber Aufnahme und Verteilung des Chloroforms im tierischen Organismus. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1891. Bd. 28. — 31) Overton, Studien über die Narkose. 1901. Jena. — 32) Meyer, H., Zur Theorie der Alkoholnarkose. Arch. f. exp. Path. 1901. Bd. 46. S. 338 u. Bd. 42. S. 109. — 33) Ehrlich, Zur therapeutischen Bedeutung der substituierenden Schwefelsäuregruppe. Therap. Monatsh. März 1887. S. 88. Festschrift f. Leyden: Ueber die Beziehungen chemischer Konstitution usw. und Schlussbetrachtungen zur Anämie. Nothnagel's Handb. 1901. Bd. 8. — 34) Morgenroth, Die Therapie der Malaria durch Chinaalkaloide und ihre theoretischen Grundlagen. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 35 u. 36. — 35) Morgenroth und Ginsberg, Ueber den Mechanismus der Korneaanästhesie. Zentralbl. f. Augenhlk. 1913. Bd. 37. S. 313. — 36) Boecker, Quantitative Versuche über das Verbleiben von chemotherapeutischen Mitteln in der Blutflüssigkeit behandelter Menschen und Tiere. Zeitschr. f. Immun.-Forsch. u. exper. Ther. 1916. Bd. 24. S. 148. — 37) Löwenstein, Ueber die Wirkung des Chinins auf die Halbmondformen der Malaria. Zeitschr. f Hyg. u. Infektionskrankh. 1917. Bd. 84. H. 2. — 38) Giemsa, Ueber die therapeutische Verwertbarkeit der freien Chininbase. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1907. Bd. 11. S. 300. — 39) Faust, Ueber die Ursachen der Angewöhnung an Morphium. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1900. Bd. 44. — 40) Nocht,



Ueber Chinintherapie bei Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1906. Bd. 10. Nr. 1. — 41) Merkel, Stoffwechselprodukte des Chinins. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1902. Bd. 47. S. 165. — 42) Lewin, Nebenwirkungen der Arzneimittel. — 43) Cloetta, Ueber die Ursache der Angewöhnung von Arsenik. Arch. f. exper. Path. 1906. Bd. 54. S. 196 und über Angewöhnung an Medikamente und Gifte. Festschr. d. Univ. Zürich. 1914. — 44) Haussmann, Zur Kenntnis der Arsengewöhnung. Pflüger's Arch. 1906. Bd. 113. S. 327 und Gewöhnung an Gifte. Ergebn. d. Physiol. 1907. — 45) Joachimoglu, Gewöhnung an Arsenik. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1916. Bd. 79. H. 5 u. 6. S. 419. — 46) Mannaberg, Die Malariaparasiten. Wien 1893. — 47) Davenport nnd Neal, Arch. f. Entwicklungsmechanik. 1896. Bd. 2. S. 59, zit. von Haussmann, Gewöhnung an Gifte. — 48) Eugling, Ueber die Chininfestigkeit der Malariaparasiten. Wiener klin. Wochenschr. 1918. Nr. 51. — 49) Ziemann, Die Malaria in Mense Handb. d. Tropenkrankh. 1917. — 50) Baccelli, Intravenöse Chinininjektionen bei Malaria. Berliner klin. Wochenschr. 1890. S. 489. — 51) Hartmann und Schilling, Die pathogenen Protozoen. Berlin 1917. Springer. — 52) Werner, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Festschrift. 1914. — 53) Mühlens, Deutsche med. Wochenschrift. 1918. S. 7.

VI.

Das Verhalten der Wärmeproduktion bei Diabetes mellitus.

Von

Dr. **W. Arnoldi** und Dr. **E. Kratter.**

(Mit 2 Kurven im Text.)

Ueber das Verhalten der Wärmeproduktion bei Diabetes mellitus existieren bereits eine Reihe von Untersuchungen, in neuerer Zeit vor allem die von Falta und Bernstein. Wenn wir diesem Problem erneut nahegetreten sind, so geschah es aus folgenden Gesichtspunkten heraus. Für die Beurteilung jeglicher Stoffwechselvorgänge ist die Berücksichtigung der Ernährungslage von ausserordentlicher Bedeutung. Das hat uns die Hungerblockade in Deutschland mit der unvermeidlichen Unterernährung bewiesen. In der Vorkriegszeit befand sich der grösste Teil der Bevölkerung in einer Ernährungslage, die man z. T. als Uebererernährung, in der Hauptsache aber wohl als mittlere, d. h. ausreichende Ernährungslage bezeichnen kann. Es ist vielleicht angebracht, diese Begriffe schärfer zu definieren: Bei der mittleren Ernährungslage ist Bestand und Leistungsfähigkeit durch eine dem Umsatz entsprechende Zufuhr garantiert. Die Uebererernährungslage bedeutet über den Bedarf erhöhte Zufuhr; Unterernährung heisst grösserer Umsatz als Zufuhr. Bezieht sich die Ernährungslage auf die äusseren Bedingungen der Zufuhr, so müssen wir namentlich bei Stoffwechselkranken auch den inneren Verhältnissen des Organismus Rechnung tragen. Wir bezeichnen diese inneren Bedingungen der Verarbeitung, des Gleichgewichts, des Ab- und Aufbaus als Stoffwechsellage. Aus Ernährungs- und Stoffwechsellage ergiebt sich dann der Ernährungszustand.

So kommt es bei Unterernährung hinsichtlich der Stoffwechsellage zur Einschmelzung von Eiweiss und Fett, bezüglich des Ernährungszustandes zur Verarmung des Glykogendepots; das Individuum nimmt ab, so lange bis schliesslich ein neuer, aber „falscher" Gleichgewichtszustand (der Stoffwechsellage) geschaffen wird[1]). Dieser falsche Gleichgewichtszustand kann metastabil genannt werden, insofern es gelingt, durch kalorische Zulagen Restitution von Körpereiweiss bis zur Schaffung eines mittleren Ernährungszustandes und einer normalen „echten" Gleichgewichtslage zu bewirken. Darüber hinaus ist Eiweissansatz nicht mehr möglich, der Umsatz steigt, höchstens wird (labiles) Eiweiss retiniert

1) Vgl. hierzu Loewy-Strauss, Ergebn. d. Kriegserfahrungen f. d. Physiol. d. Ernährung u. f. d. Diätetik. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 14. S. 369.



und Fett wie Glykogen gestapelt. Für den Diabetes spielen diese Dinge eine dominierende Rolle; hat doch die Kriegserfahrung uns gelehrt, dass in der Periode der Unterernährung Diabeteskranke, die bei Ueberernährung niemals zuckerfrei waren, aglykosurisch wurden. Durch die Unterernährung wurde also die Stoffwechsellage (jedoch nicht der Ernährungszustand ohne weiteres) günstig beeinflusst.

Bei unseren Kranken mussten wir uns an die heutigen schwierigen Ernährungsverhältnisse anpassen, daher bewegte sich die Eiweisszufuhr, ausser bei Fall II und V, um das Minimum. Eine kohlehydratfreie Kost durchzuführen, war infolgedessen unmöglich, wir hielten uns an die Kh-Kuren, wie sie von v. Noorden, Magnus-Levy, Falta u. a. in die Therapie eingeführt und begründet wurden. Ehe wir uns zu unserem eigentlichen Thema wenden, wollen wir einiges über die bisherigen Grundlagen der Ernährungsphysiologie, soweit sie unser Thema berühren, anführen.

Der mit Hilfe des Zuntz-Geppert-Apparates gemessene Gaswechsel ergibt für den Gesunden in der Ruhe nüchtern pro Minute und Kilogramm einen O_2-Verbrauch von etwa 3,89 ccm, eine CO_2-Abgabe von etwa 2,98 ccm $\frac{CO_2}{O_2}$, der RQ, wird durch Kh-Verbrennung dem Werte I, durch Fettverbrnnnung dem Werte 0,707 genähert. Nach dem Vorgang von Zuntz können wir von den O_2- und CO_2-Zahlen die entsprechenden Werte für die Eiweissverbrennung abziehen — diese wird aus der N-Ausscheidung ermittelt —, dann gibt der aus den restierenden Gasmengen berechnete RQ einen Anhalt, wieviel Prozent Kh und wieviel Fett nahezu verbrannt wurde[1]). Der Ruhenüchternwert beim Gesunden schwankt um den Wert 0,8. Nach 12 Stunden sind die zugeführten Kh und Fette verbrannt. Trotzdem wirkt die Ernährung der vorausgegangene Tage nach und beeinflusst auch noch den Ruhenüchternwert. Durch den Umbau von Kh in Fett kann der RQ weit über 1, durch die Bildung von Zucker aus Eiweiss, noch mehr durch eine etwaige Zuckerbildung aus Fett, wie sie v. Noorden beim Diabetes annimmt, weit unter 0,7 gefunden werden. Die ausgeschiedenen Mengen CO_2, wie auch der aufgenommene O_2 sind nicht ohne weiteres als Massstab der Verbrennung anzusehen, denn wir wissen, dass z. B. 1 Liter O_2 ganz verschiedene Wärmemengen bildet, je nachdem ob mehr Fett oder mehr Kh in den Umsatz gelangen. Wir haben daher unter Berücksichtigung des RQ mittels Ausrechnungstabellen (Zuntz, Falta) stets erst die entsprechenden Kalorienmengen berechnet, und diese unseren vergleichenden Betrachtungen zugrunde gelegt.

Für die Höhe der so feststellbaren Kalorienproduktion kann nicht allein die Masse des Protoplasmas, das respirierende Parenchym, quantitativ massgeblich sein. Viel mehr regulieren noch bestimmte Faktoren die Grösse des Gaswechsels. Diese sind nach den bisher geltenden Anschauungen: die inneren Drüsen, insbesondere das Adrenalin, das Sekret der Schilddrüse und wohl auch das der Hypophyse. Erhöht ist ferner

1) Wir haben diese Rechnung hier nicht durchgeführt.



die Wärmeproduktion in der Jugend, sodann bei starkem Eiweissumsatz; erniedrigt ist die Wärmeproduktion im höheren Alter und bei Ausfall der Schilddrüsentätigkeit, weiter in der Unterernährungslage mit der Einschränkung, dass nicht etwa plötzlich starker Eiweisszerfall eintritt, der wieder den Umsatz steigert. Auch in den letztgenannten Fällen sind es wohl die Sekrete der inneren Drüsen, die den Unterschied bewirken.

Die Frage der chronischen Unterernährung, der Unterernährungslage, ist eng geknüpft an die des Eiweissminimus, und diese wieder kann ebensowenig wie eine andere aus der Stoffwechselphysiologie insbesondere ohne Berücksichtigung der Kh- bzw. Fettzufuhr besprochen werden. Denn es wird nicht nur bei genügender Kh-Zufuhr Eiweiss „gespart", sondern es besteht auch ein Kh-Minimum, oder wie Landergreen es ausdrückte, ein absoluter Kh-Bedarf, der nach ihm 40—50 g beträgt. Dieses Kh-Minimum kann z. T. durch eine entsprechende Menge Eiweiss (weniger durch Fett) ersetzt werden. Für die Kriegskost geht dieses indirekt namentlich aus den Untersuchungen von Jansen überzeugend hervor. J. sah bei einer Gesamtkalorienzufuhr von ca. 28 Kalorien pro Kilogramm und einer Eiweisszufuhr von ca. 60 g pro die eine negative N-Bilanz von —1,88 g N im Durchschnitt auftreten. Wurden die Kh weggelassen, wodurch die Kalorienzufuhr auf 13 Kalorien pro Kilogramm sank, dann stieg die negative N-Bilanz auf —3 bis —4 g rapide an, ohne dass immer ein Gewichtsverlust eintrat. Dagegen wurde durch eine Kh-Zulage von 150 g Eiweiss gespart. Wenn wir demnach von einem Eiweissminimum sens. strict. sprechen, so ist damit die Menge an Eiweiss gemeint, die für den Ersatz an verbrauchtem Körpereiweiss ausreicht, also für den Fall einer genügenden Fett- und namentlich Kh-Zufuhr, wodurch eine Kh-Bildung aus Eiweiss insbesondere sich erübrigt. Ueber ein etwaiges Fettminimum sind wir weniger unterrichtet[1]), das Salzminimum und ebenso das Wasserminimum bleiben unberücksichtigt. Hinsichtlich des Unterschiedes unter den einzelnen Grundstoffen der Ernährung in ihrem Werte verweise ich hier auf die neueren Arbeiten von Brugsch, insbesondere über das vollständige und unvollständige Eiweiss. Wenn wir also bei fast durchgehend vegetabilischer Ernährung 55 g Eiweiss als Minimum bezeichnen, so gilt das nur bedingt.

Eigene Untersuchungen.

Um die folgenden Betrachtungen bei Diabetischen anschaulicher zu machen, gehen wir am besten aus vom nichtdiabetischen, relativ gesunden Menschen.

Fall I. 59jährige Frau. 151 cm gross und 55 kg schwer. Litt früher an Gallensteinkoliken, klagt seit 14 Tagen über Magenbeschwerden. Es wird eine verminderte Salzsäureproduktion bei leichtem Magenkatarrh festgestellt. An der Gallenblase, der Leber sowie den inneren Organen besteht zur Zeit kein krankhafter Befund.

1) Im Tierversuch nach Aron, Biochem. Zeitschr., Bd. 92 (1918) ist die Zufuhr einer gewissen Menge Fett und besonders von Lipoiden für die Erhaltung des Lebens notwendig. Vgl. auch Loewy-Strauss, l. c.



Datum 1920	Körpergewicht kg	Zusammensetzung der Kost in den einzelnen Perioden	Gehalt der Kost an Eiweiss	Fett	Kh	Kalorien zugeführt	Kalorien pro kg zugeführt u. verwertet	red. Atemvol.	CO_2 i. d. Min.	O_2 i. d. Min.	CO_2 pro kg u. Minute	O_2 pro kg u. Minute	RQ	kleine Kalorien pro kg u. Min.	Harnzucker	N-Bilanz	Azeton
4. bis 26. 2.	53	Hafer 180, Fett 60, 1 Ei	29	72	117	1247	24	5,51	185	258	3,49	4,87	720	23	0	+1,7	—
27. 2. bis 1.3.	50,5	Kraut 500, Kohl 300, Butter 50	16	63	43	828	16	6,07	180	273	3,56	5,38	657	25	0	0	—
2.–3.3.	—	Fleisch 200, Brot 200	78	32	126	866	16	—	—	—	—	—	—	—	0	+ 1	—
4.–5.3.	—	Sauerkohl 900, Semmel 200	32	54	163	802	16	6,54	272	415	5,38	8,21	656	38	0	+ 1	—

Ergebnisse der Untersuchungen: Die Eiweiss- und Fettzufuhr ist gering, die Kh-Zufuhr wechselt stark, die gesamte Energiezufuhr entspricht der bei einer starken Unterernährungslage. Wir finden in den Perioden II und III niedrige Werte für den RQ — bis zu 0,641 —. Dies zeigt, abgesehen von anderen intermediären Umsetzungen, eine stärkere prozentige Beteiligung der Fette an der Wärmebildung an. Die Kh-Zufuhr in Periode II ist niedrig, in Periode IV aber viermal so hoch, trotzdem bleibt der niedrige RQ noch bestehen. Die Fettzufuhr ist in beiden Perioden, namentlich in III, sehr gering. Die Gesamtenergiezufuhr, berechnet pro Kilogramm und Minute in kleinen Kalorien beträgt im Durchschnitt 13 Kalorien, dieser steht eine Wärmebildung von 27 Kalorien gegenüber. Es konnten daher die fehlenden Kalorien nur durch den Umsatz von Körpermaterial geliefert werden, die N-Bilanz ist positiv und so bleibt für diesen Zweck nur die Einschmelzung von Körperfett übrig. An dem Gewichtsverlust von 3 kg ist daher neben einer erhöhten Wasserausscheidung die Einschmelzung von Körperfett beteiligt. Dieser Fettabbau geht mit einer erhöhten O_2-Aufnahme — bis zu 8,21 gegen normal 3,89 ccm — einher. Auch die CO_2-Abgabe ist vermehrt, aber nicht in gleichem Verhältnis.

Azeton wurde nicht ausgeschieden. Die Kurve der Kalorienproduktion folgt zunächst den Aenderungen der Kh-Zufuhr, steigt aber bereits am vierten Tag der Unterernährung steil an. Zu dieser Zeit wird Körperfett eingeschmolzen, wie wir oben sahen. Sehr hoch ist endlich die Wärmebildung nach 8tägiger Unterernährung, geringer Fett- und relativ stärkerer Kh-Zufuhr (vgl. die Tabellen am Schluss).

Bei der Untersuchung der Zuckerkranken[1]) haben wir uns der früheren Erörterungen zu erinnern. Wir fügen deshalb am Schluss eine Uebersichtstabelle mit Einreihung der Fälle hinsichtlich der Ernährungs- und Stoffwechsellage, sowie des Ernährungszustandes. Besonders wichtig ist die Feststellung der Stoffwechsellage, ob Gleichgewicht, Auf- oder Abbau besteht. Bei Zuckerkranken im Aufbau findet man eine positive N-Bilanz, die Tendenz zur Vermehrung von Körperfett und -eiweiss, geringe oder keine Ketonurie, die Wärmeproduktion liegt erheblich niedriger als bei Zuckerkranken im Abbau. Hier N-Defizit, starke Ketonurie, oft Fetteinschmelzung und progressiver Gewichtsverlust.

1) Alle Angaben betreffen Durchschnittswerte mehrerer Bestimmungen.



Fall II. 30jähriger Mann, 172 cm gross, 66 kg schwer. Keine hereditäre Belastung, früher nie krank gewesen. Seit einem halben Jahre bemerkte der Kranke allgemeine Mattigkeit, Abnahme seines Körpergewichts und Durstgefühl. Der Pannic. adip. ist gering, die Muskulatur mittelkräftig, Herz und Lungen, sowie die inneren Organe, soweit sie der Untersuchung zugänglich sind, o. B. Nach Probekost scheidet der Pat. 30 g Sacch. aus ohne Azeton; Urinmenge pro Kilogramm etwa 23 ccm. Die Glykosurie geht rasch von 38 auf 10 g pro die. Es handelt sich um einen leichten Diabetes mellitus ohne Polyurie.

Bei einer Zufuhr von 130 g Eiweiss, 200 g Fett und 173 g Kh werden pro Kilogramm und Minute 3,10 ccm CO_2; 3,94 ccm O_2; 0,781 RQ; 19 kleine Kalorien; bei einem reduzierten Atemvolumen von 5,82, einer Zuckerausscheidung von 18 g, einer N-Bilanz von +2,6 und fehlender Azetonurie als Durchschnittswerte registriert.

Ergebnisse der Untersuchungen: Die Ernährung ist während der Untersuchung gleichmässig; Kh-, Eiweiss- und Gesamtenergiezufuhr sind so hoch wie sonst nur im Fall V.

Der RQ geht im Anfang bis auf 0,634 herab. Dieser geringe Wert kann hier nicht durch eine Zuckerbildung aus Eiweiss erklärt werden, sondern rührt von einer höheren Beteiligung des Fettes bei der Verbrennung her. Für eine Verbrennung von Körperfett haben wir keinen Anhaltspunkt, es handelt sich vielmehr um zugeführtes Fett. Der Umsatz geht ohne eine gleich starke Vermehrung des O_2-Verbrauchs und der Wärmebildung, wie bei der Einschmelzung von Körperfett, einher.

Fall III. 57jährige Frau, 152 cm gross, 52 kg schwer. Puls 70, Blutdruck 112. Seit dem 45. Jahr in der Menopause. Seit 2 Jahren fühlt sich Pat. krank und klagte über rapide Abmagerung, Trockenheit der Haut, Durst, Nervosität, Kopfschmerzen und Schwäche in den Beinen. Herz und Lungen o.B. Urinmenge 40 ccm im Durchschnitt pro Kilogramm und Tag. Bei der Probekost mit 100 g Brot scheidet sie 65 g Sacch. ohne Azeton usw. aus.

Mittelschwerer Diabetes mellitus mit mässiger Polyurie (hypophysäre Komponente).

Fall III.

Datum 1920	Körpergewicht kg	Zusammensetzung der Kost in den einzelnen Perioden	Gehalt der Kost an Eiweiss	Fett	Kh	Kalorien zugeführt	Kalorien pro kg zugeführt u. verwertet	red. Atemvol.	CO_2 i. d. Min.	O_2 i. d. Min.	CO_2 pro kg u. Minute	O_2 pro kg u. Minute	RQ	kleine Kalorien pro kg u. Min.	Harnzucker	N-Bilanz	[illegible]
20. bis 25. 1.	52	Fleisch 100, Brot 50, Speck 100, Milch 500, Butter 50, Hafer 200, Gemüse 200	90	158	198	2646	45	4,44	131	179	2,52	3,37	755	16	76	+[illegible]	−
26. bis 28. 1.	sinkt auf 51,6	Kartoffel 1000, Fett 200	33	192	207	2796	47	4,36	139	186	2,67	3,58	780	17	84	−0,[illegible]	[illegible]
29. bis 30. 1.	51,6	Steinpilze 250, Kohl 300, Butter 50	78	77	87	1392	21	4,29	116	164	2,22	3,14	733	15	70	+1,[illegible]	+
31. 1. bis 2. 2.	steigt a. 53	Hafer 400, Butter 50, Kartoffel 500, Kohl 200	68	79	373	2542	42	4,92	160	201	2,51	3,78	806	18	81	+4,5	−
3.–5. 2.	53	Gemüse 500, Kohl 300, Butter 50	20	63	43	835	15	5,47	198	272	3,15	5,18	635	23	10	+3,[illegible]	+
6.–7. 2.	52,5	Hafer 400, Butter 50	55	67	240	1833	35	4,81	136	143	2,60	2,62	989	13	6	+1,8	[illegible]
8. 2.	52,7	Brot 250, Fleisch 100, Hafer 200	67	11	259	1438	26	5,35	165	192	3,09	3,39	861	17	12	+2,4	−
9. bis 11. 2.	53,4	Brot 250, Speck 100, Hafer 200	52	106	251	2257	41	5,20	144	218	3,25	4,08	797	20	14	+4,5	−



Ergebnisse der Untersuchungen: In diesem Falle kommt am besten von allen die Wirkung der Kh-Zufuhr auf die Wärmebildung zum Ausdruck (vgl. die Kurven am Schluss). Im ganzen entspricht die Grösse des Gaswechsels der unteren Grenze der Norm, namentlich in den ersten beiden Wochen der täglich ausgeführten Untersuchungen. Die Eiweisszufuhr schwankt um das Minimum, die Gesamtkalorienzufuhr ist nur vorübergehend stark erniedrigt. Anfänglich verbrennt die Kranke relativ etwas mehr Fett. Der RQ ist in Periode III bis auf 0,733 gesunken. Auch in Periode V ist die Fettverbrennung angefacht. Die Wärmeproduktion erreicht in dieser Zeit den Wert von 30 Kalorien. Auf Grund der früheren Erörterungen ist hier eine Verbrennung von Körperfett anzunehmen: niedrige Fettzufuhr, hoher O_2-Verbrauch von 5,18 ccm, erhöhte Wärmebildung und Gewichtsverlust. In den Perioden II—V ist die Fettverbrennung unvollständig, die der Kh ungenügend, daher kommt es zur Ketonurie. Im weiteren Verlauf bessern sich die Verhältnisse rasch. Der RQ steigt in Periode VI bis auf 1,08; hier wird bereits Körperfett aus Kh wieder aufgebaut. Die Zuckerausscheidung verschwindet an einzelnen Tagen vollständig und ist auch später wesentlich vermindert. Günstig ist ferner die dauernd positive N-Bilanz, welche auf die Tendenz zum Eiweissansatz hinweist. Die Patientin ist leistungsfähiger und frischer geworden. Trotzdem erlag sie schnell einige Zeit später einer Grippe, infolge plötzlichen Herztodes.

Betrachten wir die Kurven am Schluss, so liegt es auf der Hand, dass sich hier die Wärmeproduktion in anderer Weise als in Fall I den Aenderungen der Kh-Zufuhr anpasst und zwar folgen die Aenderungen der Kalorienproduktion mit stärkerer Verzögerung, mitunter um mehrere Tage, so dass wir anfangs glaubten, Kh-Zufuhr und Wärmeproduktion verhielten sich umgekehrt proportional. Aus den Gaswechseluntersuchungen dieses Falles (ebenso auch des Falles IV) geht daher hervor, dass beim Diabetes mellitus die Kh-Verbrennung und damit stets auch die auf das Engste mit ihr verbundene Fettverbrennung, ferner als Ergebnis beider Momente: die Kalorienproduktion verzögert sein kann. Das Gleiche sieht man auch bei Nichtdiabetischen. Dabei spielt die Fülle bzw. Leere der Glykogendepots eine bedeutsame Rolle.

Fall IV. 24jährige Frau, 146 cm gross, 41 kg schwer. Die Patientin erlitt vor einem halben Jahre einen grossen Schrecken, als sie nachts plötzlich Einbrecher in eine benachbarte Wohnung eindringen hörte. Seitdem magerte sie ab, wurde sehr nervös, bekam unstillbaren Durst, Kopfschmerzen und Schwächegefühl. In der letzten Zeit hatte sie Schmerzen unter dem linken Rippenbogen. Die Menses sind unregelmässig. An den inneren Organen kein besonderer Befund. Puls 80, Blutdruck 120/80. Urin im Durchschnitt 44 ccm pro Kilogramm und Tag. Bis 9 pCt. Sacch.

Akuter, ziemlich schwerer Diabetes mellitus.

Die Ergebnisse der Untersuchungen: Die Kh- und Eiweisszufuhr in den verschiedenen Perioden schwankte im Gegensatz zu Fall III viel weniger. Das Bemerkenswerte dieses Falles ist, dass wir eine Epoche des Abbaues ganz verfolgen konnten. In Periode I verzeichnen wir einen RQ von 0,553! Hier findet starke Zuckerbildung aus Eiweiss



Fall IV.

Datum 1920	Körpergewicht kg	Zusammensetzung der Kost in den einzelnen Perioden	Gehalt der Kost an Eiweiss	Fett	Kh	Kalorien zugeführt	Kalorien pro kg zugeführt und verwertet	Red. Atemvol.	CO_2 i. d. Min.	O_2 i. d. Min.	CO_2 pro kg und Minute	O_2 pro kg und Minute	RQ	Kleine Kal. pro kg u. Min.	Harnzucker	N-Bilanz
9. bis 10. 3.	42	Fleisch 200, Fett 50, Käse 30, Brot 200	79	53	128	1342	17	3,65	128	233	3,07	5,60	553	25	156	−2,5
11. bis 15. 3.	42	Gemüse 1000, Butter 100, Brot 50	64	155	143	2289	46	4,02	146	238	3,59	5,62	617	26	85	+1,8
16. bis 19. 3.	39,2	Haferflocken 250, Speck 200, Brot 50	47	109	193	1998	38	5,09	182	231	4,91	5,20	793	27	117	−0,9
20. bis 22. 3.	38,5	Hafer 125, Rotkohl 500, Butter 100, Brot 50	70	125	141	2031	40	5,02	143	225	4,85	5,40	806	27	125	−1,3
23. bis 24. 3.	39,2	Gemüse 600, Butt. 100, Milch 500, Brot 225	40	205	138	2640	53	5,59	174	205	4,44	5,24	848	25	141	−2
25. bis 26. 3.	38,7	Kartoffel 600, Gemüse 600, Butter 100	32	150	186	2285	46	5,72	205	247	4,89	6,38	801	30	134	−4,5
27. bis 29. 3.	39	Haf. 150, Gemüse 600, Butter 100	32	149	163	2185	42	5,14	173	197	4,47	5,09	887	25	134	−1,4
30. 3.	38,6	Fleisch 50, Eier 100, Hafer 2, Gemüse 600	42	150	121	2563	55	5,25	169	168,7	4,33	4,32	1002	22	101	−1,5
31. 3. bis 3. 4.	39,5	Hafer 250, 2 Eier, Gemüse 600, Butter 100	65	160	222	2664	52	5,19	184	191	4,50	4,89	897	24	136	−0,5
20. bis 23. 4.	38,8	Hafer 250, 2 Eier, Gemüse 300, Fett 100	54	106	222	2117	45	5,04	164	191	4,30	4,88	855	24	81	+0,8
23. bis 28. 4.	40,7	Hafer 200, 2 Eier, Gemüse 300, Fett 100	48	106	191	1966	42	5,06	169	219	4,20	5,24	790	25	68	+1,3

(und Körperfett?) statt. An drei Tagen fanden wir diesen niedrigen Wert. Der Gaswechsel und besonders die O_2-Aufnahme liegen hoch, ähnlich wie bei Fall I. Die Fettverbrennung ist unvollständig, die Kh-Verbrennung ungenügend, daher Ketonurie. Trotzdem sind die Verbrennungsprozesse lebhaft, denn das Niveau der Wärmebildung liegt wie in Fall V hoch. Der Aenderung der Zufuhr folgt die Kalorienbildung verzögert. Daraus erklären sich z. T. die gleichen Werte der Wärmeproduktion bei einer Zufuhr von 17 und von 53 Kalorien pro Kilogramm. Die Stoffwechsellage bessert sich langsam. Die O_2-Aufnahme bleibt zwar stark erhöht, aber die CO_2-Ausscheidung nimmt von Periode III an bereits zu, bei noch wenig verringerter Glykosurie. Immerhin beteiligen sich die Kh jetzt lebhafter an der Verbrennung. Die N-Bilanz wird gegen Ende der Untersuchung positiv, der RQ erreicht den Wert 1,002, die Zuckerausscheidung sinkt auf die Hälfte, an einzelnen Tagen auf $^1/_4$ herab. Jedoch bleibt die Ketonurie dauernd bestehen und mahnt zur Vorsicht hinsichtlich der Prognose.

Der Gesamteffekt der im Sinne Falta's durchgeführten, gemischten Kh-Kur befriedigt hier nicht so wie in Fall III und in anderen Fällen. Es wäre festzustellen, ob für solche Kranke eine strenge, Kh-arme Ernährung bessere Ergebnisse gezeitigt hätte.



Die Schwankungen der Wärmeproduktion in der Kurve sind z. T. aus der verzögerten Verbrennung und z. T. aus der verschieden schnellen Verwertung der einzelnen Kh zu erklären. Nach 3 Hafertagen wird mit 33 Kalorien der höchste Wert erreicht, jetzt verschwindet vorübergehend das Azeton.

Es ist wichtig, dass auch nach der Besserung der Glykosurie das Niveau der Wärmebildung, trotz positiver N-Bilanz hoch bleibt. Es prägt sich auch hier deutlich aus, dass trotz Besserung der Glykosurie die Grösse der Wärmeproduktion sich nicht oder nicht sehr bald zu ändern braucht. Für sie sind die Regulatoren (inneren Drüsen) massgeblich.

Fall V. 38jähriger Mann, 165 cm gross, 55 kg schwer, hat als Soldat den ganzen Feldzug mitgemacht und nur hin und wieder über Schwäche geklagt. In letzter Zeit magerte er stark ab, schlief schlecht, hatte sehr starken Appetit und klagte über schlechtes Sehen. Vor etwa vier Wochen wurde zum ersten Male Zucker im Urin festgestellt. Starke Abmagerung, Lungen und Herz o. B. Puls 80, Blutdruck 105/70. Urinmenge 100 ccm pro Kilogramm und Tag. Während der zweimonatigen Beobachtung im Krankenhaus schwankt das Körpergewicht nur wenig. Zuckerausscheidung bis 7 pCt. bzw. 350 g; starke Azetonurie und negative N-Bilanz.

Schwerer Diabetes mellitus.

Bei einer Zufuhr von 101 g Eiweiss, 215 g Fett, 188 g Kh; 2,91 ccm CO_2, 3,66 ccm O_2, 0,652 RQ, 26 Kal.; reduz. Atemvolumen 4,3 Liter; N-Bilanz = —5,4 g; starke Azetonurie.

Ergebnisse der Untersuchungen: Die Energiezufuhr ist noch erheblicher als in Fall II und entsprechend auch die Uebererernährungslage. Dabei besteht ein N-Defizit von 4,5 g im Durchschnitt von 6 Untersuchungen. Die Abmagerung ist ganz enorm. Neben dem Verlust an Körpereiweiss ist das Körperfett fast völlig eingeschmolzen. Die CO_2-Abgabe und die O-Aufnahme liegen ein wenig unter dem normalen Durchschnitt. Es werden grosse Mengen von Zucker aus Eiweiss (und Fett?) gebildet. Die Kh-Verbrennung liegt also schwer darnieder und die Fettverbrennung ist unvollständig, was eine starke Ketonurie zur Folge hat. Der niedrige Durchschnittswert des RQ von 0,652 kommt daher vor allem durch Zuckerbildung aus Eiweiss zustande. Aus der hohen Kalorienproduktion bis zu etwa 29 Kalorien ist weiter zu schliessen, dass auch das relative Ueberwiegen der Fett- über die Kh-Verbrennung an der Bildung des geringen RQ-Wertes teilhat. Der Patient ist auf das stärkste abgemagert, denn die Erkrankung besteht schon lange. Die Fettdepots sind eingeschmolzen, und es kann sich deshalb weniger um Körper- als um Nahrungsfett handeln, das sich an der Verbrennung so stark beteiligt. Die hohe Fettzufuhr gibt dafür genügend Material. Wäre noch viel Körperfett eingeschmolzen, so hätten wir einen viel grösseren O_2-Verbrauch und eine noch höhere Wärmebildung feststellen müssen, etwa wie in Fall I, Periode III, wo der O_2-Verbrauch auf 8,21 ccm, die Wärmebildung auf 38 Kalorien ansteigt. Wir sehen diese Beziehungen des Gaswechsels, im speziellen des O_2-Verbrauchs und der Verbrennung von Körper- bzw. Nahrungsfett stets wiederkehren.

Fall V schliesst sich eng an den vorausgehenden an. Die Eiweisseinschmelzung ist noch weit stärker. Hätten wir die Untersuchungen



länger ausgedehnt, so wäre vielleicht ein noch höheres Niveau der Kalorienproduktion gefunden worden.

Zum Schluss sollen noch in aller Kürze zwei Fälle mit Kachexie durch Ca erwähnt werden.

Fall VI. 69jähriger Mann, 163 cm gross, 49 kg schwer. Ist seit einem Jahr stark abgemagert, fühlt sich seitdem krank und klagt über Kreuzschmerzen. Es besteht ein taubengrosser, z. T. zerfallener Tumor an der dorsalen Seite des Rektums.

Carcinoma recti.

Bei einer Zufuhr von 68 g Eiweiss, 167 g Fett, 248 g Kh wird im Durchschnitt 2,95 ccm CO_2 abgegeben, 3,76 ccm O_2 verbraucht; bei einem RQ = 0,791 ist die Wärmebildung = 18 Kalorien; reduziertes Atemvolumen = 3,8 Liter.

Ergebnisse der Untersuchungen: Der Gaswechsel ist bezüglich der CO_2-Abgabe, der O_2-Aufnahme und des RQ nahezu normal. Nur am ersten Tage treffen wir Verhältnisse an, die auf Einschmelzung von Körperfett hindeuten. Der Kranke baut Eiweiss auf. Die Wärmeproduktion entspricht der des Zuckerkranken im Aufbau.

Fall VII. 55jähriger Mann, etwa 162 cm gross, 52 kg schwer. Vater an Magenkarzinom gestorben. Pat. bemerkte zuerst vor $^3/_4$ Jahren Schluckbeschwerden, die sich immer mehr verschlimmerten. Vor zwei Monaten wurde deshalb eine Magenfistel angelegt, später behandelte man ihn mit Röntgenstrahlen. Starb bald nach der Untersuchung im Anschluss an eine neuerliche Operation.

Carcinoma oesophagi.

Bei einer Zufuhr von 106 g Eiweiss, 20 g Fett, 127 g Kh wird im Durchschnitt 2,60 ccm CO_2 abgegeben, 3,90 ccm O_2 verbraucht; bei einem RQ = 0,672 ist die Wärmebildung = 18 Kalorien; reduziertes Atemvolum = 4,95 Liter.

Ergebnisse der Untersuchungen: Die CO_2-Abgabe, der RQ und besonders die Wärmebildung sind verringert. Der Kranke lebt eine vita minima. Die Nahrungszufuhr geschieht durch eine Fistelöffnung, und dies beeinträchtigt zweifellos die Verwertung der Nahrungsstoffe. Der Kranke muss zur Erhaltung seines Lebens auf Körpereiweiss als Brennmaterial zurückgreifen. So erklärt sich der niedrige RQ und die geringe Wärmeproduktion.

Wenn wir nun daran gehen, die Untersuchungsresultate in der zusammengedrängten Form einer Uebersichtstabelle aufzuzeichnen, so lassen wir uns für die Beurteilung der Angaben in den einzelnen Rubriken von folgenden Gesichtspunkten leiten.

Ueber die Ernährungslage gibt uns bereits die Anzahl der pro Kilogramm und Tag verwerteten Kalorien — d. h. zugeführte Kalorien abzüglich der durch Zuckerausscheidung entwerteten Kalorien — Bescheid. Noch besseren Aufschluss verschafft uns die Aufstellung der Energiebilanz, d. i. Differenz zwischen Energiezufuhr und Energiebildung, ausgedrückt in kleinen Kalorien pro Kilogramm und Minute. Mittels dieses Wertes übersehen wir sofort, ob wir den Fall unter Ueber-, mittlere oder Unterernährungslage einzureihen haben. Allerdings ist selbst das nicht immer ein Ausdruck der wirklichen Ernährungslage. Es kann nämlich der Fall eintreten, wie z. B. bei Patient V, dass die Differenz hoch ist und dem Organismus scheinbar ein Ueberschuss an Energie bleibt,



Nummer	Krankheit	Grosse Kal. zugeführt u. verwert. p. kg u. Tag	Kleine Kal. zugef. u. verwert. pro kg u. Min	Energiebilanz i. klein. Kalorien p. kg u. Min	Ernährungslage	N-Umsatz	N-Bilanz	Eiweissstoffwechsel	Kh-Zufuhr in g	Kh-Bilanz	Kh-Verwertung in pCt. der Zufuhr	Kh-Stoffwechsellage	Fettzufuhr in g	Ketonurie	Fettstoffwechsel	Wärmebildung in kleinen Kalorien pro kg und Min	Grösse in cm	Gewicht in kg	Ernährungszustand
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
I.	Leichter Magenkatarrh	19	13	− 14	Unterernährungslage	7	+ 1	N-Gleichgewicht	100	100	100	Die Kh-Zufuhr ist unzulänglich, daher ist die prozentuale Beteiligung der Kh an der Verbrennung geringer. Verbrennungsvermög. norm.	53	—	Es wird Körperfett eingeschmolzen	27	151	55	Normal
II.	Diabet. mellitus	47	32,6	+ 13,6	Mittlere Ernährungslage	9,7	+ 2,3	N-Retent. Eiweissaufbau	223	204	86	Bei reichlicher Zufuhr anfangs geringe, dann starke Beteiligung der Kh an der Verbrennung	86	—	Anfangs stärkere, dann geringere Fettverbrennung	19	172	66	Mässig grosse Abmager.
III.	do.	34	23,5	+ 6,5	do., untere Grenze	7	+ 2,3	do.	197	147	25	Zufuhr mässig reichlich. Anfang geringe, später starke Beteilig. der Kh an der Verbrennung. Starker Kh-Verl.	114	wechselnd	Anfangs Fetteinschmelz., später Aufbau v. Fett a. Kh. Mitunter unvollst. Fettverbr.	17	155	52	Normal
IV.	do.	46,5	31,3	+ 6,3	do.	7,8	− 1,5	Einschmelzung	152	31	0,8	Mässig reichl. Zufuhr. Anfangs schlechte, später bessere Ausnutzung	129	+	Anf. Einschmelz. v. Körperf., spät. wieder Aufbau, dauernd unvollständ. Verbrenn.	26	146	46	do.
V.	do.	78	53	+ 27	Ueberernährungslage	13	− 5	do.	173	− 128	0	Die zugeführten Kh gehen zu Verlust, ferner wird reichlich Kh aus fremdem Material gebildet	215	++	Fettverbrennung unvollständig	26	165	46	Sehr starke Abmager.
VI.	Carcin. recti	40	27,1	+ 10,9	Mittlere Ernährungslage	8	+ 2,4	Eiweissaufbau	248	248	100	Normale Verhältnisse	167	—	Normale Verhältnisse	18	163	49	do.
VII.	Carcin. oesoph.	18	12,5	− 0,5	Unterernährungslage	10,4	− 4,4	Einschmelzung	127	127	100	Geringe Zufuhr, Verbrennung normal.	20	—	Geringe Zufuhr, Normale Verbr.	13	165	52	do.

Die Diabetesfälle sind nach absteigender N-Bilanz geordnet.



während in Wirklichkeit eine sehr starke Einschmelzung von Körpermaterial nachzuweisen ist. Es gehen dabei grosse Mengen von Energie der Verwertung verloren.

Der Ernährungszustand ist natürlich aufs engste von der wirklichen Ernährungslage abhängig.

Die Stoffwechsellage muss hinsichtlich des Eiweisses, der Kh und der Fette gesondert beurteilt werden.

Die Grösse des Eiweissumsatzes hat einen grossen Einfluss auf die Wärmebildung (Falta). Wir schätzen den Umsatz aus der N-Zufuhr und zählen bei negativer Bilanz einen entsprechenden Wert hinzu, weil hier ausser dem Nahrungseiweiss, das doch sicher umgesetzt wird, noch der Umsatz von Körpereiweiss durch Einschmelzung hinzukommt; bei positiver Bilanz ziehen wir einen entsprechenden Wert ab, da Eiweiss bei Ansatz keinen Einfluss auf die Wärmebildung hat.

Die Grösse des RQ zeigt prozentualiter, wie viel Kh sich an der Verbrennung beteiligen. Extreme Abweichungen nach oben oder unten lassen auf Fettbildung aus Kh bzw. Zuckerbildung aus Eiweiss (und Fett?) schliessen. Für die Beurteilung der Kh-Stoffwechsellage berücksichtigen wir ausserdem noch die Bilanz und den Umsatz der Kh im Verhältnis zur Zufuhr.

In der Ketonkörperausscheidung berühren sich Kh und Fettstoffwechsel, insofern ungenügende Kh-Verbrennung zur unvollkommenen Fettverbrennung führt. Eine Fettbilanz haben wir nicht aufgestellt, und wir nehmen an, dass der grössere Teil der zugeführten Menge resorbiert und verwertet wird. Ueaer den Anteil der Verbrennung orientiert der RQ. Endlich gibt die Höhe der Kalorienproduktion einen Gradmesser für den gesamten Energieumsatz, wobei alle Einzelfaktoren des Stoffwechsels, sowie die Wirkung der Regulatoren (innere Drüsen) zu einem gemeinsamen Ausdruck gelangen.

Den Schluss unserer Betrachtungen bildet der Ernährungszustand. Bereits bei der Feststellung der Stoffwechsellage gewannen wir Anhaltspunkte über Füllung oder Entleerung der Depots (labiles s. zirkulierendes Eiweiss, Glykogen, Fett). Weiteren Aufschluss gibt das Körpergewicht im Vergleich zur Grösse. Allerdings kann das Körpergewicht durch abweichenden Wassergehalt der Organe wesentlich beeinflusst werden.

Alle Angaben beziehen sich auf den Durchschnittswert sämtlicher Bestimmungen.

In einer kleinen Tabelle sollen noch die Verhältnisse der Diurese (im Vergleich zur Zuckerausscheidung) des Quotienten D : N und der Wärmebildung zur Uebersicht gelangen. Die Fälle sind progressiv nach der Schwere der Erkrankung geordnet.

Fall	Wärmebildung in Kalorien	Urinausscheidung pro kg und Tag	Zuckerausscheidung in g	D : N	Blutzucker
II.	19	23	19	0,25	—
III.	17	40	50	0,86	—
IV.	26	44	121	3,0	0,5
V.	26	100	301	6,0	—



Zusammenfassung.

Es wird in einer besonderen Art Ernährungslage, Stoffwechsellage und Ernährungszustand beurteilt und unterschieden. Wir beginnen mit den Untersuchungen an den Nichtdiabetischen, das sind die Fälle I, VI und VII.

Die mit gleicher Methodik und Berechnungsart erhaltenen Normalwerte der Kalorienproduktion betragen bei Zuntz und Loewy 14—18, Falta 16—21 (meist 18) Kalorien. In der Unterernährungslage sahen Zuntz und Loewy zuerst eine Verringerung, dann eine Steigerung der Wärmebildung auftreten. Wir haben daher bei unseren Nichtzuckerkranken zu berücksichtigen, ob sie sich in dem Zustand des Abbaues von Körpermaterial oder in dem des Aufbaues bzw. Gleichgewichts befinden.

Im Aufbau ist Fall VI begriffen. Es besteht kein Mangel an Brennstoff, und es werden daher normale Wärmemengen (18 Kalorien) produziert.

Die Fälle I und VII stehen im Abbau, aber in ganz verschiedenen Stadien. Bei Fall I dauerte die Unterernährung in stärkerem Grade erst kurz. Das Gewicht ist noch einigermassen normal, und es sind noch Reserven vorhanden, aber es wird bereits Körperfett eingeschmolzen. Der Eiweissbestand wird noch geschont[1]), die Wärmebildung ist auf 26 Kalorien im Durchschnitt angewachsen. Nach den Beobachtungen von A. Loewy sind bei chronischer Inanition mehrere Stadien zu unterscheiden. Im ersten stellt sich der Gaswechsel niedriger ein, später steigt der Gaswechsel dann stark an, offenbar zu der Zeit, in der die Glykogendepots entleert sind, das Körperfett angegriffen, die N-Bilanz negativ wird. Möglicherweise sinkt er nach Entleerung aller Depots trotz stark negativer N-Bilanz prämortal wieder ab[2]). Letzteres dürfte für Fall VII zutreffen. Bei ihm sind die Depots weitgehendst eingeschmolzen, und der Verlust an Körpereiweiss ist beträchtlich. Ihm stehen nicht genügend Brennstoffe zur Verfügung und er bildet deshalb nur 13 Kalorien. Es lässt sich zur Zeit nicht abschätzen, ob eine Einbusse an respirierendem Parenchym bei der geringen Wärmebildung mitspielt. Die modernen Autoren lehnen eine solche Annahme ab (v. Noorden, Falta).

Die Verbrennung von Körperfett ist von einer starken Erhöhung des Gaswechsels begleitet. Fettzufuhr in der Unterernährungslage kann dagegen (Zuntz und Löwy) ein Sinken des O_2-Verbrauchs und der Wärmebildung, sowie eine Besserung der N-Bilanz hervorrufen. Wir können daher unter Berücksichtigung aller Faktoren angeben, ob in einer Zeit mehr Körper- oder mehr Nahrungsfett in den Umsatz gelangen.

Von diesen Erwägungen ausgehend, nahmen wir bei Fall I, vorübergehend bei Fall III und am ersten Tage bei VI die Einschmelzung von Körperfett an, bei dem Zuckerkranken Fall V dagegen die Verbrennung von Nahrungsfett. Natürlich liegt die höhere Wärmebildung

---

1) Es ist wichtig, dass wir hier feststellten, dass das Körperfett bereits abgeschmolzen wurde, bevor die N-Bilanz negativ war. Allerdings könnte der Eiweissabbau in den ersten Tagen noch verdeckt gewesen sein.

2) Es könnte dazu auch eine herabgesetzte Funktion der endrokrinen Drüsen führen.

bei der Einschmelzung von Körperfett nicht in der Verbrennung des Fettes an sich, sondern in Begleitumständen, und zwar nach A. Loewy in dem gleichzeitigen Abbauen von Körpereiweiss begründet.

Für das verschiedene Verhalten der Wärmeproduktion bei Zuckerkranken finden wir fast die gleichen Gründe, wie bei den Nichtdiabetischen[1]). Fall II entspricht in Bezug auf die Ernährungslage am Besten dem Nichtdiabetiker Fall VI. Auch die Stoffwechsellage muss ähnlich sein, weshalb nahezu die gleichen Wärmemengen gebildet werden. Fall III ist etwas ungünstiger gestellt bezüglich der Kh- und Fettverwertung, jedoch ist die N-Bilanz in allen drei Fällen etwa gleich stark positiv. Die Kalorienbildung stimmt ebenfalls fast überein, wir können bei diesen Kranken ein Stadium des Aufbaus annehmen.

Im Stadium des Abbaus ändert sich das Bild vollkommen. Die Kh-Verwertung fällt mehr und mehr aus, es treten die gleichen Verhältnisse wie bei Unterernährung Nichtdiabetischer ein, und deshalb greift schliesslich der Kranke nach Entleerung der Depots seine Protoplasmamasse an, es kommt zum N-Defizit. Aus gleichen Gründen wie beim Nichtzuckerkranken wird jetzt auch hier die Wärmebildung angefacht, der O_2-Verbrauch ist besonders hoch bei der Einschmelzung von Körperfett, etwas weniger bei der Verbrennung von Nahrungsfett. Je länger die Erkrankung dauert, desto grösser wird die Abmagerung. Fall IV und V sind hierfür gute Beispiele.

Wir brauchen deshalb die Verbrennungsprozesse bei Diabetischen und Nichtdiabetischen nicht prinzipiell zu trennen. Ganz dieselben Gründe führen zu normaler, erhöhter und verringerter Wärmebildung. Im Aufbau und wohl auch in der Gleichgewichtlage ist sie normal, im Abbau um 53 pCt. und mehr gesteigert. Sind alle Reserven aufgebraucht — das Beispiel eines Zuckerkranken dieser Art fehlt allerdings in unseren Untersuchungen — dann sinkt aus Mangel an Stoff endlich die Wärmebildung, und es erlischt allmählich auch das Leben.

Die Höhe der Wärmebildung ist in weitem Umfange unabhängig von der Energiezufuhr und der Energiebilanz. Trotz erheblicher Schwankungen an einzelnen Tagen (siehe die Kurvenbeispiele am Schluss) lässt sich ein Niveau der Wärmebildung abschätzen, welches relativ unbeeinflusst bleibt von der Ernährungslage und dem Ernährungszustand und offenbar einer bestimmten Einstellung der Stoffwechsellage seine Konstanz verdankt. Deshalb werden auch rücksichtslos alle Vorräte aufgebraucht, die Depots entleert und selbst die wertvollen Eiweissstoffe angegriffen. Bei den Zuckerkranken liegt der Schlüssel zum Verständnis in dem Kh-Verbrauch[2]). In unseren Fällen III und IV z. B. sind Eiweisszufuhr und der nach dem angegebenen Verfahren berechnete Eiweissumsatz fast gleich, dagegen unterscheiden sich wesentlich Kh-Bilanz, dann indirekt abhängig N-Bilanz und Wärmebildung.

Wir wollen noch die Kh-Bilanz mit der Wärmeproduktion vergleichen (vgl. die Kurven der Fälle I, III und IV).

1) Das erhöhte Niveau der Wärmebildung bei vermehrter Sekretion der Schilddrüse soll hier nicht diskutiert werden.

2) Ist der Kh-Umsatz ungenügend, so wird Eiweiss angegriffen.

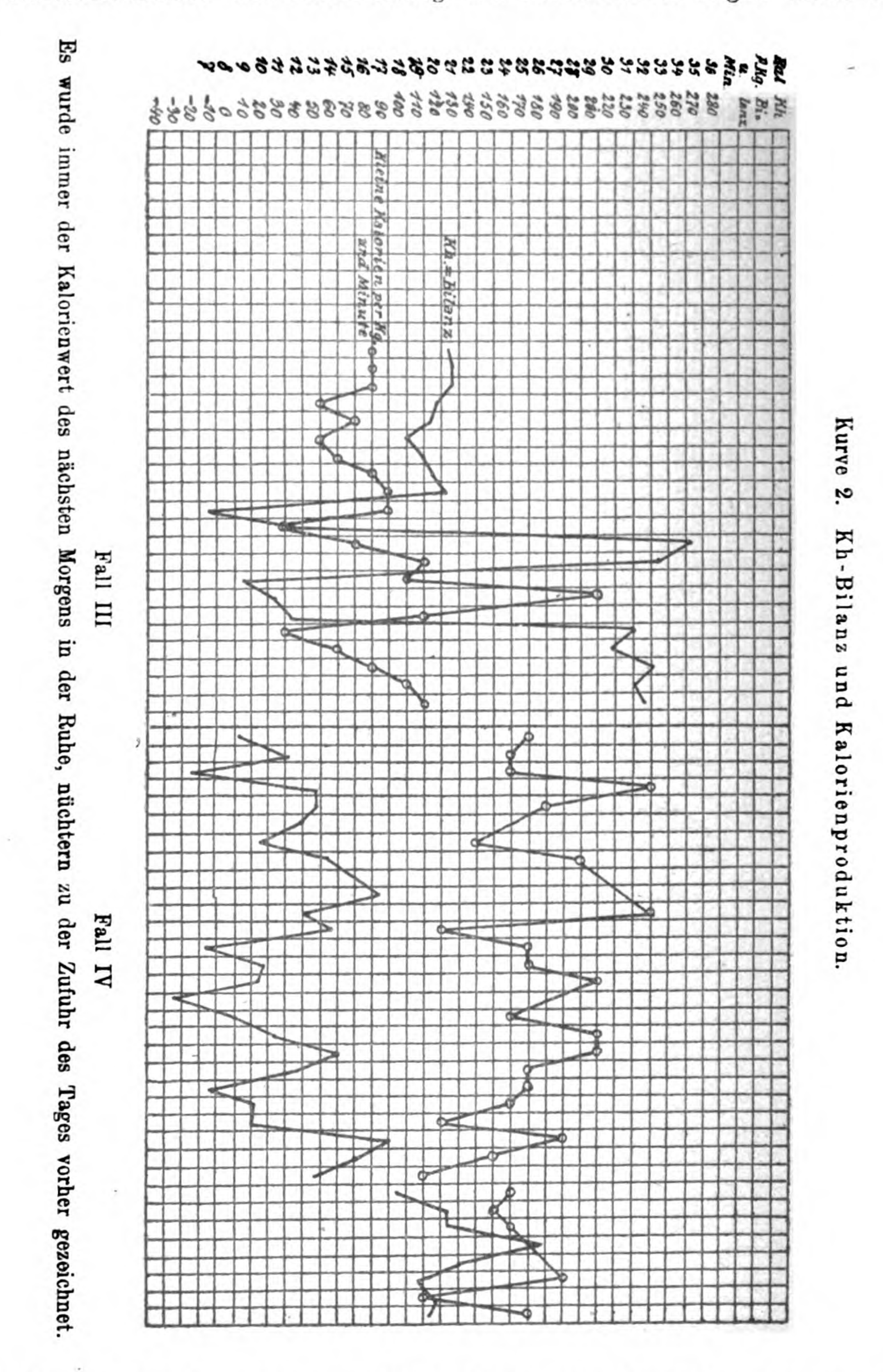


Kurve 1. Kh-Zufuhr und Kalorienproduktion.

Fall I Fall III Fall IV



Der Aenderung der Kh-Bilanz folgt die Aenderung der Kalorienbildung. Zwischen Zufuhr und Beeinflussung des Stoffwechsels liegen meist ein



Kurve 2. Kh-Bilanz und Kalorienproduktion.

Es wurde immer der Kalorienwert des nächsten Morgens in der Ruhe, nüchtern zu der Zufuhr des Tages vorher gezeichnet.

oder mehrere Tage, wobei die Fülle oder Leere der Glykogenspeicher in erster Linie von Einfluss ist. Aus Bilanz und Wärmekurven des Fall IV erkennen wir zu der Zeit der verringerten Bilanz eine Tendenz zur Er-

höhung, zu der Zeit der gebesserten Bilanz eine Tendenz zur Verminderung der Kalorienproduktion.

Wir wissen, dass die Stadien mit Verschlechterung der Bilanz mit einer Erhöhung des Zuckerspiegels einhergehen. Es gehen demnach Hand in Hand Verschlechterung der Bilanz, Erhöhung des Blutzuckerspiegels und erhöhte Wärmebildung unter vermehrter Beteiligung der Fette, negativer N-Bilanz und Körpergewichtsverlust. Die Reihenfolge ist ungenügende Kh-Verwertung, Einschmelzen des Körperfettes und damit gleichzeitig zunächst geringer, später stärkerer Eiweissabbau. Jetzt tritt erst eine negative N-Bilanz hervor und die Wärmeproduktion ist erhöht, bis endlich sub finem vitae der Vorrat an Kraftspendern aufgebraucht ist und Gaswechsel Wärmeproduktion sinken. Zu einer erhöhten Wärmebildung im Stadium des Abbaus sind also genügende Mengen von Kh und Fetten notwendig.

Es ist besonders hervorzuheben, dass für einen normalen Stoffwechsel ein Minimum an Kh im Umsatz unerlässlich ist, dieses Kh-Minimum steht dem Eiweissminimum an Bedeutung kaum nach.

Zum Schluss sei noch erwähnt, dass uns die gemischten Kohlenhydratkuren in vielen Fällen gute Dienste geleistet haben, zumal sie unter den heutigen Verhältnissen am ehesten durchführbar waren. Wir glauben allerdings, dass auch sie ein bestimmtes Indikationsgebiet haben, das in Zukunft noch schärfer herauszuarbeiten sein wird.



VII.

Aus der medizinischen Klinik und Nervenklinik Tübingen
(Vorstand: Prof. Dr. Otfried Müller).

Zur Morphologie und Topographie der Hautkapillaren.

Von

Priv.-Doz. Dr. **E. Weiss** und Dr. **Meta Holland,**
Assistenten der Klinik.

(Mit 17 Abbildungen im Text.)

Form und Verhalten der mit der Müller-Weiss'schen Methode der Kapillarbeobachtung am lebenden Menschen wahrnehmbaren normalen Hautkapillaren an der zur Beobachtung geeignetsten Untersuchungsstelle, nämlich dem Nagelrand, schildert Weiss in seinen Publikationen (1—9) folgendermassen (nach Med. Korr.-Blatt. 1918):

Normale Verhältnisse:

Am besten zu beobachten an den nahe dem Nagelrand horizontal verlaufenden Kapillarschlingen (schwache Vergrösserung, Benetzung der Haut und des Nagelfalzes mit Zedernöl, gutes durch Sammellinse konzentriertes auffallendes Licht).

a) Form: längliche Schleifen, arterieller Schenkel etwas schmaler, venöser etwas breiter. In der Hauptsache parallele Schenkel, doch auch Achterformen in mässiger Anzahl an sich nichts Abnormes; Hauptmasse der Schlingen ziemlich konform. Blutfüllung gut und gleichmässig.

b) Strömung: rasch, kontinuierlich; im arteriellen Schenkel rascher als im venösen.

c) Untergrund: zart, hellrote Tönung, die Gefässe selbst intensiv rot. Bei zarter, gut transparenter Epidermis können manchmal die Venen des subpapillären Plexus durchschimmern.

Auf die Notwendigkeit der Berücksichtigung lokaler Verhältnisse und auf die darum gebotene Vorsicht in der Beurteilung des Gesehenen macht Weiss ausdrücklich aufmerksam (3, 4, 5, 9). So werden die Fingerkapillaren nicht unbeeinflusst bleiben durch eine Reihe von Einwirkungen: berufliche (Handarbeiter, Chemiker), hygienische (Art der Hautpflege, Manikure), aktinische (Aussentemperatur je nach Jahreszeit), soziale (Hände der Witterung ohne Handschuhe ausgesetzt) und thermische Einflüsse sind in erster Linie zu berücksichtigen.

Endlich hat Weiss darauf hingewiesen, dass auch bei Vasoneurosen (Akrozyanose, Erythema fugax), konstitutionellen Kreislaufveränderungen (juvenile Sklerose) und Toxikosen (Lues, Potus, Thyreotoxikose) häufig an den Kapillaren sehr beachtenswerte Anomalien zu beobachten sind.



Im Lauf der Zeit haben sich viele Untersucher mit dieser Methode abgegeben, und wir fanden, dass gerade die Nichtbeachtung der oben genannten konstitutionellen und toxischen Momente einen Zweifel an der Gültigkeit des von uns aufgestellten Normalbildes der Kapillaren aufkommen liess. Meist kam die Differenz zwischen dem erwarteten „Normalbild“ und dem gefundenen Kapillarbild dadurch zustande, dass eine Versuchsperson als gesund galt, wenn über keine subjektiven Beschwerden Klage geführt wurde. Unter den gesunden Individuen sind nun viele, die zwar konstitutionelle Anomalien aufweisen, bei denen diese aber zur Zeit der Untersuchung keine Störungen verursachen. Es ist somit gerade ein Vorzug unserer Methode, durch das Kapillarbild auf derartige namentlich vasoneurotische Anomalien hingewiesen zu werden.

Um eine endgültige Klarlegung des normalen Kapillarbildes zu erzielen, erschienen uns aber doch weitere eingehende Untersuchungen angebracht. Wir beschränkten uns bei diesen keineswegs nur auf die gewöhnliche Untersuchungsstelle am Nagelrand, dehnten sie vielmehr auf die gesamte Körperoberfläche aus.

Die vorliegende Arbeit fasst die Ergebnisse zusammen und stellt somit einen Beitrag zur normalen Morphologie und Topographie der Hautkapillaren dar.

Namentlich wurde auch Wert gelegt auf die Ausdehnung der Untersuchungen auf die verschiedensten Lebensalter. Es ergab sich dabei die wichtige Tatsache, dass gerade auch im jugendlichen Alter, ja selbst bei den Säuglingen die Kapillaren bereits eine vorzügliche Entwicklung und Ausbildung zeigen; Meta Holland stellte weiterhin fest, dass sich schon in frühester Kindheit Typen von Kapillarbildern präzisieren lassen, welche mit der jeweiligen Konstitution in innigem Konnex stehen. Ihrer prinzipiellen Bedeutung halber kommen diese Ergebnisse in einer Sonderarbeit (Holland-Meyer) ausführlich zur Darstellung (10).

I. Das normale Kapillarbild (Morphologie).

Die Beobachtung geschah mit Hilfe der mehrfach beschriebenen (siehe 1—9) Müller-Weiss'schen Methode der Kapillarbeobachtung (meist am 4. linken Finger als der hierzu geeignetsten Stelle bei schwacher Vergrösserung, Zeiss'sches Mikroskop, Okular 2, Objektiv F [kleinste Vergrösserung] Vergr. 1 : 40, unter Aufhellung der Epidermis mit Zedernöl bei auffallendem, durch Sammellinse auf die zu beobachtende Stelle konzentriertem Licht [Beschreibung und Abbildung: Münch. med. Wochenschr., 1917, Nr. 19]).

Um möglichst objektiv zu verfahren, wurden die Beobachtungen gegenseitig kontrolliert und bei den meisten Untersuchungen das Ergebnis nicht nur schriftlich, sondern auch durch Zeichnung mittels des Zeiss-schen Zeichenapparates festgelegt. Die Beobachtung erstreckte sich auf folgende Punkte:

a) Form der Kapillarschlingen,
b) Strömung in ihnen,
c) Farbe des Untergrundes,
d) Sichtbarkeit des venösen subpapillären Plexus.



Bei der Auswahl der zu Untersuchenden boten sich mancherlei Schwierigkeiten. Wie sich aus dem Ergebnis ersehen lässt, ist der Begriff „Gesund“ schwankend. Anfänglich glaubten wir, es genüge, wenn der Betreffende sich selbst als gesund bezeichnete. Auch verwendeten wir — um das klinische Material möglichst auszunützen — solche Individuen, bei denen zunächst Kapillarveränderungen nicht zu erwarten waren (z. B. Magenkranke), wogegen alle solche Erkrankungen ausgeschlossen waren, bei denen Weiss bereits Kapillarveränderungen nachgewiesen hatte. Bald zeigte sich aber, dass häufig wider Erwarten Kapillarveränderungen gegenüber der von Weiss aufgestellten Norm auftraten. Diese Fälle sind nun gerade deshalb hier mit aufgeführt, weil sie beweisen, wie vorsichtig man mit der Bezeichnung „gesund“ sein muss, wenn man darunter Individuen mit normalen Kapillaren versteht. Gerade die Beobachtungen an scheinbar Gesunden haben uns wertvolle Beweise dafür an die Hand gegeben, dass das Kapillarbild oft einen empfindlichen Indikator auch für verborgene Anomalien und insbesondere für solche konstitutioneller Art darstellt, wie auch dafür, dass man sehr wohl berechtigt ist, von normalen Kapillaren zu sprechen unter der auch von Weiss postulierten Berücksichtigung aller konstitutioneller, wie auch aller lokaler (am Ort der Untersuchung auf die Kapillaren einwirkender) Momente. Diese Beobachtungen brachten uns die Erkenntnis von dem Vorhandensein gewisser Konstitutionstypen des Kapillarbildes; sie haben den Anstoss zu einer weiteren Arbeit gegeben, in welcher Holland und Mayer solche Konstitutionsbilder schon im Säuglingsalter nachweisen konnten (10); die Bedeutung dieser Untersuchungen für die Konstitutionslehre braucht nicht besonders betont zu werden. Aus dem Gesagten entnehmen wir die Berechtigung, der Uebersichtlichkeit halber die folgende Darstellung unserer Resultate in 3 Unterabteilungen zu geben:

1. Kapillaren bei vollkommen Gesunden.
2. Kapillaren bei angeblich Gesunden.
3. Kapillaren bei Kranken, bei welchen zunächst keine Kapillarveränderungen erwartet wurden.
4. Kapillaren bei Grenzfällen mit wahrscheinlichen Kapillarveränderungen.

1. Kapillaren bei vollkommen Gesunden.

Es handelt sich bei den Untersuchten um vollkommen gesunde Individuen. Fünfzehn von ihnen sind Rekruten im Alter von 19—25 Jahren (einer 30 Jahre), die lediglich zur Quarantäne dem Lazarett zugewiesen waren. Zwei Fälle waren zur Beobachtung in der Klinik. Drei gehörten dem Klinikpersonal an.

Das Resultat der Kapillaruntersuchung stellt Tab. I im Ueberblick dar. „o. B.“ bedeutet Uebereinstimmung mit der von Weiss aufgestellten, eingangs dargelegten Norm. Etwaige Abweichungen sind auf der Tabelle vermerkt. Die Fälle mit unterstrichener Numerierung sind noch besonders erläutert.



Tabelle I. **Kapillarbeobachtung.**

Nr.	Name	Alter	Klinische Diagnose	a) Form	b) Strömung	c) Untergrund	d) Plex. subp.	Bemerkungen.
1	P. Sch.	21	Gesund und Quarantäne	o. B.	o. B.	o. B.	nicht sichtbar	—
2	A. Sch.	20	do.	o. B.	o. B.	o. B.	do.	—
3	J. B.	25	do.	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
4	V. S.	20	do.	o. B., spärlich Kapillaren	o. B.	o, B.	—	—
5	J. S.	22	do.	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
6	G. Sch.	19	do.	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
7	J. G	20	do.	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
8	J. A.	30	do.	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
9	J. H.	22	do.	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
10	F. B.	19	do.	o, B.	o. B.	o. B.	—	—
11	J. S.	19	do.	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
12	G. B.	19	do.	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
13	A. B.	19	do.	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
14	J. St.	19	Quarantäne, Vasoneurotik.	venös. Schenk. breit, s. o. B.	wechselnd	dunkelrot	—	Vasoneurotiker.
15	K. R.	19	Quarantäne, gesund	etwas weit, sonst o. B.	o. B.	o. B.	—	Metzger!
16	Chr. H.	30	Zur Beobacht., Rückenschm.	o. B.	o. B. (zeitw. verlangsamt)	o. B.	—	—
17	A. F.	28	Zur Beobacht.	o. B., etwas lang	o. B. (zeitweise unterbrochen) Vasomotorik.	o. B.	—	—
18	Th. M.	20	Gesund	o. B.	o. B.	o. B.	sichtbar (sehr zarte Haut)	—
19	E. W.	30	do.	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
20	Frl. A.	23	do.	o. B.	o. B.	o. B.	—	—

Nähere Erläuterungen zu einzelnen Fällen.

Fall 3: Harte verarbeitete Haut, ziemlich rote Hände. Die Kapillaren etwas länger als im Durchschnitt (siehe Abb.).

Fall 4: Stark verdickte, harte Haut. Deshalb schlechte Transparenz. Kaum einige Kapillaren zu sehen. Die wenigen sichtbaren aber ganz normal.

Fall 11: Einzelne Schlingen in Achterform.

Fall 13: Kapillaren „kindlich", schmal und zart. Einzelne Achterformen.

Fall 14: Kapillaren breit, besonders venöser Schenkel. Eine Achterform unter 12 normalen. Keine stärkeren Schlängelungen. Strömung: Wechselnd; bald sehr gut, bald verlangsamt und träge. Vasomotoriker: Oft kalte Extremitäten, namentlich im Winter in kaltem Arbeitsraum; Atemnot und Herzklopfen bei Anstrengungen (Exerzieren). Normaler Herzbefund.

Fall 15: Im Ganzen Kapillaren etwas weit. Im Gesichtsfeld eine Achterform und eine typische Schlängelung. Sonst alles o. B. Weite Kapillaren sieht man bei Metzgern häufig (thermische, aktinische und alkoholische Einflüsse!).

Fall 16: Schlingen normal bis auf einzelne venöse Erweiterungen. Strömung zeitweise vasomotorisch beeinflusst und verlangsamt. Einzelne Achterformen. Eine typische Schlängelung.

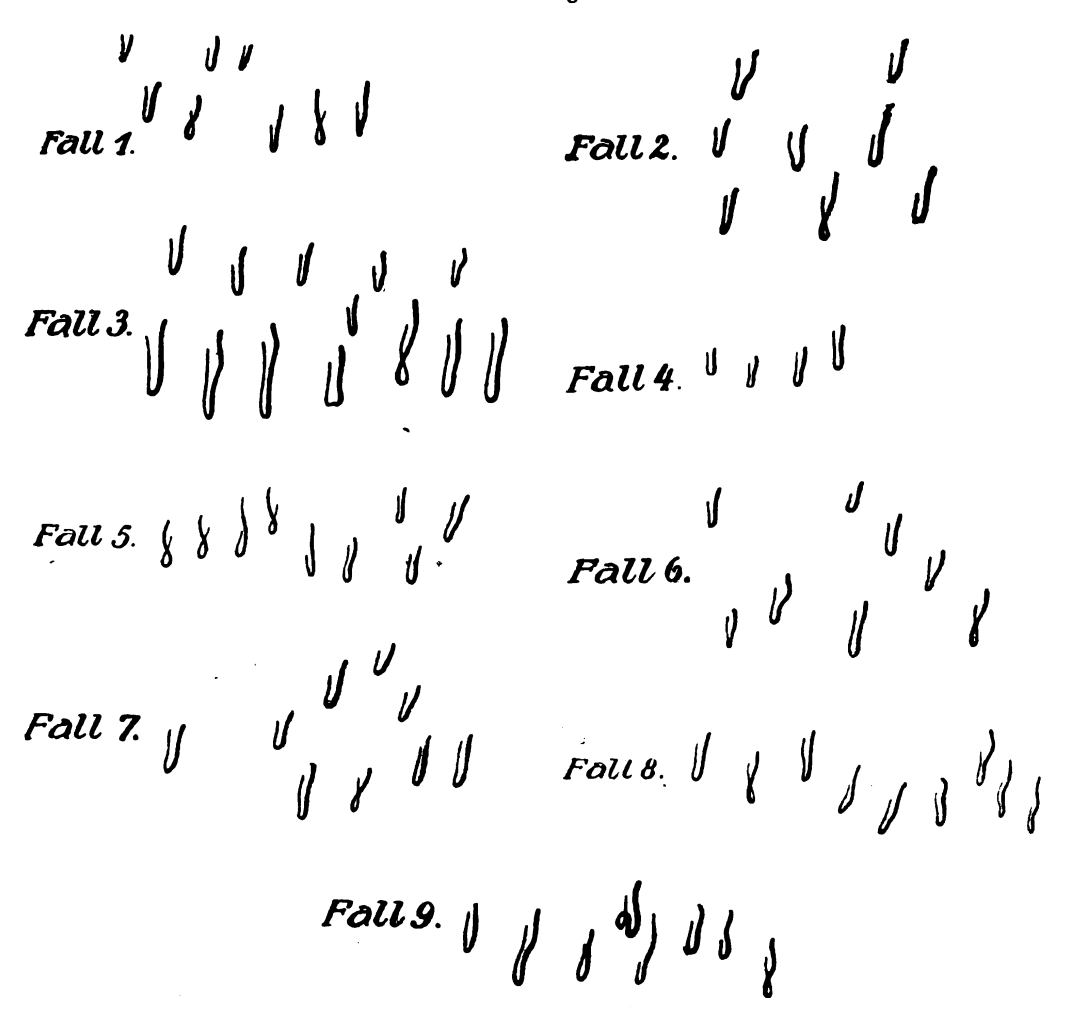
Fall 17: Zeitweise wechselnde Strömung, offenbar vasomotorisch bedingt.

Fall 18: Haut sehr zart. Kapillaren auch sehr zart und schlank; subpapillärer Plexus bei der guten Transparenz der roten Haut sichtbar.



Das zeichnerische Bild ist bei allen Fällen monoton und konform. Der Vollständigkeit halber kommen einige auf Abb. 1 zur Darstellung:

Abbildung 1.



Die Kapillaruntersuchung bei völlig Gesunden ergibt somit in der Regel ein mit der von Weiss aufgestellten Norm übereinstimmendes Kapillarbild: Die Kapillaren am Fingernagelrand stellen längliche Schleifen dar mit schmalerem arteriellem zuführendem und etwas breiterem venösem abführendem Schenkel. Die beiden Schenkel sind in überwiegender Anzahl parallel, doch finden sich auch in der Norm unter ihnen solche in gewundener oder Achterform, allerdings nur in vereinzelter Zahl. Die Strömung ist kontinuierlich, homogen und gleichmässig. Der Untergrund ist zart hellrot. Der subpapilläre Plexus ist für gewöhnlich nicht sichtbar, kann aber auch in der Norm bei besonders zarter und deshalb gut transparenter Epidermis in Erscheinung treten.

Von den 15 Quarantänefällen im Alter von 19 bis 30 Jahren erfüllen 13, also 87 pCt., alle für normale Kapillaren aufgestellte Forde-



rungen. Bei den beiden anderen sind geringfügige Abweichungen zu konstatieren: Fall 15 weist etwas weitere Kapillaren auf, als das der Regel entspricht bei sonst vollkommen normalem Kapillarbild. Es handelt sich um einen Metzger von Beruf und gerade bei solchen fanden wir häufig weite Kapillaren ohne sonstige Abweichungen. Ob dieser Befund mit den häufigen Manipulationen der Metzger in heissem Wasser, mit Witterungseinflüssen bei vielem Aufenthalt im Freien oder mit dem bei diesem Beruf fast stets vorliegenden Alkoholabusus zusammenhängt, lassen wir dahingestellt. (Auch makroskopisch fällt uns bei Metzgern eine häufige Rötung der Haut überhaupt, besonders im Gesicht auf, welche — wie beim Diabetes — auf Kapillarerweiterung hinweist.) Wir haben hier das Schulbeispiel für die von Weiss postulierte Berücksichtigung lokaler oder allgemeiner Kapillarbeeinflussung auch bei Gesunden.

Fall 14 entpuppte sich bei genauerem Befragen als Vasomotoriker (s. Erläuterungen); die Neigung zur Verbreiterung der venösen Schenkel und namentlich die wechselnde Strömungsgeschwindigkeit in den Kapillaren liessen uns die abnorme vasomotorische Erregbarkeit schon aus dem Kapillarbild erkennen. Die Erhebung der genaueren Anamnese erbrachte die Richtigkeit der Kapillardiagnose. Der Mann gilt trotzdem als „gesund" (hat allerdings bei körperlichen Anstrengungen Beschwerden von Seiten der Kreislauforgane!) und stellt einen der so häufigen Fälle dar, wo die Kapillarbeobachtung zunächst scheinbar durch die Abweichung von der Norm überrascht, aber gerade dadurch den Untersucher auf eine für die Beurteilung des Gesamtgesundheitszustandes wichtige, sowie auch zunächst vielleicht noch symptomlose abnorme Veranlagung hinweist.

Die beiden Fälle (14 und 15) bringen somit die Aufstellung eines normalen Kapillarbildes nicht etwa ins Wanken, sondern beweisen lediglich die Möglichkeit einer fein differenzierten Kapillardiagnose.

Dasselbe ist bei den beiden Beobachtungsfällen (16 und 17) der Fall: Beide haben an sich normale Kapillaren, aber am Wechsel der Strömungsverhältnisse in ihnen erkennen wir auch bei ihnen die vasomotorische Labilität, mit welcher sehr wahrscheinlich die geklagten subjektiven Beschwerden in ursächlichem Zusammenhang stehen.

Die drei dem klinischen Personal angehörigen Gesunden haben wiederum ein völlig normales Kapillarbild, bei einer Zwanzigjährigen mit sehr feiner Epidermis scheint der subpapilläre Plexus durch, ein bei guter Transparenz durchaus normales Phänomen.

Zusammenfassend ergeben somit die obigen Untersuchungen einen Hinweis auf die Möglichkeit der Aufstellung eines Normalbildes der Kapillaren am Nagelrand. Die in manchen Fällen beobachteten Abweichungen in Form und Strömung finden ihre zwanglose Erklärung, und sind gerade für die Beurteilung des Gesamtzustandes des Untersuchten von Bedeutung. Das Kapillarbild vollkommen gesunder Individuen entspricht in der Regel den von Weiss aufgestellten Normaltypus der Hautkapillaren am Nagelrand.



2. Kapillaren bei angeblich Gesunden.

In dieser Gruppe sind 7 Fälle zusammengefasst, welche sich selbst als gesund bezeichneten, bei genauerer Anamnese und Beobachtung aber deutliche Abweichungen von der Norm i. S. konstitutioneller Anomalien zeigten. Gerade diese Fälle sind für die Beurteilung des Kapillarbildes sehr wichtig und weisen den Weg zur systematischen Erforschung der Kapillaren bei den einzelnen Konstitutionstypen. Sie sollen deshalb als Uebergänge vom Normalen zum Pathologischen hier mit erörtert und dargestellt werden. Es ist wohl kein Zufall, dass alle 7 Fälle dem weiblichen Geschlecht angehören.

Den allgemeinen Ueberblick gibt zunächst wieder die Tabelle II.

Tabelle II. **Kapillarbeobachtung.**

Nr.	Name	Alter	Klinische Diagnose	a) Form	b) Strömung	c) Untergrund	d) Plexus subp.	Bemerkungen
1	Th. A.	35	Angeblich gesund, stark lymphat.	zart und fein, aber alle geschlängelt	körnig	o. B.	—	Stark. Tonsillenhypertrophie, Neigung zu Angina lacun., lymphat. Konstitution.
2	M. R.	24	Angeblich gesund	alle Kapillaren geschlängelt, gewunden	körnig bis Stase	deutlich	deutl., sichfb.	Schwester von Nr. 1. Strömung n. warmem Handbad besser
3	Kind A.	10	Abgel. Pneumonie, Skoliose	häufig gewundene Schenkel	o. B.	o. B.	—	Sehr schwächliches u. nervös. Kind (s. näh. Besprech. u. Zeichn.).
4	M. H.	31	Angebl. ges., erethisch, vasoneurot.	etwas grosse, dünne, auch gewund. Schling.	o. B.	o. B.	—	—
5	Frl. R.	24	Angebl. ges., lymphatisch	fast durchweg geschläng., einzelne breit	verlangsamt	o. B.	—	—
6	Schw. C.	32	Angebl. ges., asthenisch, nervös, vasoneurotisch	zu gross, zum Teil Riesenschlingen, mässige Schlängelung	wechselnd: bald körn., bald rasch	o. B.	—	Später an Tbc. pulmon. erkrankt.
7	A. H.	24	Angebl. ges., aber stark vasoneurot.	zart und schmal, fast durchweg geschläng.	o. B.	o. B.	—	Teleangiektasien, errötet schnell.

In allen 7 Fällen wurde zunächst ein normales Kapillarbild erwartet, insofern die Träger derselben zur Zeit der Untersuchung keine Beschwerden äusserten und objektiv keinen krankhaften Organbefund darboten. Das Kapillarbild zeigte aber durchweg Abweichungen von der Norm, sowohl was die Form der Kapillaren anbelangt, als auch (bei 4) inbezug auf die Strömung des Blutes in ihnen.

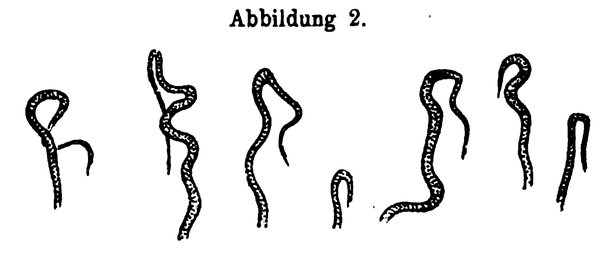
Bei genauer Erhebung der Anamnese und bei Betrachtung der Individuen vom konstitutionellen Standpunkt aus gewinnt die angebliche Gesundheit aber doch ein wesentlich anderes Aussehen.

Fall 1 und 2 sind Schwestern, die eine vom ausgesprochen lymphatischen, die andere mehr vom erethisch-asthenischen Konstitutionstypus. Bei 1 besteht starke Tonsillenhypertrophie mit Neigung zu rezidivierenden Anginen, bei 2 starke vasomotorische Erregbarkeit. Bei beiden finden sich Schlängelungen und Windungen in reichem Masse und zum Zeichen vasomotorischer Störungen ist die Strömung körnig und verlangsamt.

Sehr charakteristisch für Vasoneurose ist die Tatsache, dass bei Fall 2 die Strömung sich auf Wärmeapplikation bessert. Auch das Hervortreten des subpapillären venösen Plexus ist erfahrungsgemäss für Erethismus charakteristisch infolge der Zartheit der Haut.

Fall 3 hatte eben eine Pneumonie durchgemacht und war ein zartes, schwächliches, grazil gebautes Kind mit Skoliose. Bei näherem Befragen gab die Mutter an, das Kind habe schon mit zwei Jahren Lungen- und Rippenfellentzündung gehabt und sei von Geburt an sehr schwächlich und „nervös" gewesen. Also auch hier haben wir es lediglich mit einem zurzeit nicht organisch erkrankten, aber konstitutionell sicher asthenisch und minderwertig veranlagten Individuum zu tun. (Abb. 2 zeigt das Kapillarbild dieses Falles.)

Abbildung 2.



Die venösen Schenkel sind weit und häufig gewunden.

Bei Fall 4 finden sich mässige Abweichungen von der Norm, die Kapillaren sind etwas gross, dünn, gewundene Schlingen etwas häufiger als der Norm entspricht. Die Untersuchte gehört ihrer Konstitution nach entschieden zu den erethischen Vasomotorikern.

Fall 5 mit ihren fast durchweg geschlängelten Kapillaren bei verlangsamter Strömung ist lymphatisch.

Fall 6 ist ausgesprochen asthenisch; zart grazil gebaut, vasoneurotisch veranlagt; ist später an Tuberkulose der Lunge erkrankt!

Bei Fall 7 endlich liegen deutliche vasoneurotische Anzeichen vor: Es finden sich Teleangiektasien, der Patient errötet abnorm rasch und intensiv und hat entsprechend diesen vasoneurotischen Störungen zarte, schmale aber fast durchweg geschlängelte Kapillaren.

Zusammenfassung: Bei 7 scheinbar gesunden, d. h. zur Zeit der Untersuchung keinen organischen krankhaften Befund darbietenden Individuen ergibt die Kapillaruntersuchung von der Norm abweichende Bilder. Daraufhin angestellte genaue Anamnese und Beobachtung vom konstitutionellen Standpunkt aus lässt erkennen, dass trotz Fehlens einer augenblicklichen krankhaften Organstörung deutlich nachweisbare Konstitutionsanomalien bestehen.

Das abnorme Kapillarbild hat den Untersucher darauf aufmerksam gemacht und lässt somit auch in gesunden Tagen krankhafte Veranlagungen erkennen!

3. Kapillaren bei Kranken mit Anomalien, welche zunächst keine Kapillarveränderungen erwarten liessen.

In dieser Gruppe sind alle die Kranken zusammengefasst, bei denen zunächst keine Kapillarveränderungen zu erwarten waren. Sie stellen — entsprechend der Zusammensetzung eines Klinikmaterials — das Hauptkontingent der untersuchten Fälle, im ganzen 40, dar. Es galt die Frage zu erörtern, ob in all diesen Fällen normale Kapillaren vorhanden sind.

Tabelle III gibt zunächst wieder den allgemeinen Ueberblick:



Tabelle III. **Kapillarbeobachtung.** (Klinisches.)

Nr.	Name	Alter	Klin. Diagnose	a) Form	b) Strömung	c) Untergrund	d) Plex. subp.	Bemerkungen
1.	M. D.	24	Hysterie	dünn, schlank, keine abnormen Schlängelungen	gut	o. B.	—	—
2.	A. N.	28	Hysterie, Neurasthenie	teils geschlängelt, teils langgestreckt (Verh. 1 : 1).	gut	o. B.	—	—
3.	K. Sp.	16	Rezid. Angina, Lymphome	o. B., nur zahlreich geschlängelt	gut	o. B.	—	—
4.	K. R.	26	Hirntumor	länglich, teilweise geschlängelt	gut	o. B.	—	—
5.	J. C.	48	Ulcus ventric.	vollkommen normal	o. B.	o. B.	—	—
6.	A. K.	51	Neurosis cordis	weit, besonders venöser Schenkel, dazwischen enge Kapillaren	träge, wechselnd	o. B.	—	Ausgesproch. Neurastheniker u. Vasoneurotiker.
7.	L. L.	28	Nervositas	lang schmal, o. B.	gut	o. B.	—	—
8.	W.Sch.	36	Aff. apic., pulm. Tbc.	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
9.	J. H.	19	Orchitis	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
10.	A. Th.	21	Aff. tbc. pulm.	lang, breiter venöser Schenkel	in einzel. Schlingen körnig	o. B.	—	Akrozyanose! Tuberkulose!
11.	K. D.	35	Varizen	schmal und lang	o. B.	o. B.	—	Verarbeitete, kühle Hände (Schmied!).
12.	M. R.	27	z. B. auf Magen	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
13.	K.Sch.	33	Neuritis posttyphosa	durchweg geschlängelt, venöser Schenkel teilweise breit	verlangs. u. unterbrochen	o. B.	—	Posttyphöse Erkrankung.
14.	J. Z.	41	Ulcus ventric.	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
15.	A. B.	37	Funktionelle Beschwerden	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
16.	R. K.	40	Ileozökaltuberkulose	fast durchweg geschlängelt, zart	o. B.	o. B.	schw. erkennbar	Tuberkulose.
17.	J. F.	25	Ulcus ventric.	stark wechselnd in Breite, bes. breite venöse Schenkel	verlangs. in d. verbreit. Schenkeln	o. B.	—	—
18.	K. D.	18	Nerv. Blasenschwäche	dünn, schlank	o. B.	o. B.	—	In der Endreihe: schlanke, wenig geschlängelte Kapillaren, weiter rückwärts reichl. Schlängelungen u. Anastomosen.
19.	D. G.	30	Blasen-Tuberkulose	sehr dünn, schlank, geringe Schlängelung	o. B.	o. B.	—	—
20.	J. K.	38	Muskelrheumatismus	lang, sonst o. B.	o. B.	o. B.	—	—
21.	S. H.	43	Fussgeschwülste	zart, sonst o. B.	o. B.	o. B.	—	—
22.	W. S.	23	Neurose (Verschüttung)	zart, häufig geschlängelt	o. B.	o. B.	—	—
23.	M. St.	43	Rheumatismus	zart, mässig geschl.	o. B.	o. B.	—	—
24.	K. M.	25	Schusswunde	venöser Schenkel, etwas breit, sonst o. B.	verlangsamt	o. B.	—	Kühle Hände!



Nr.	Name	Alter	Klin. Diagnose	a) Form	b) Strömung	c) Untergrund	d) Plex. subp.	Bemerkungen
25.	D. G.	28	Nerv. Magenbeschwerden	lang, schmal mit Schlängelungen und Anastomosen	verlangsamt	o. B.	angedeutet	—
26.	O. D.	20	do.	häufig geschlängelt	o. B.	o. B.	—	—
27.	G. Sch.	36	Nervosität	ziemlich geschlängelt, auch Anastomosen	o. B.	o. B.	—	—
28.	M. Sch.	11	Migräne	dünn, zart	im einzelnen verlangsamt	o. B.	sichtbar	Feine, zarte, kindl. gut transparen. Epidermis, desh. Plexus m. Anastomosen sichtb.
29.	Chr. H.	40	z. B. auf Tuberkulose, gesund	o. B.	etwas verlangsamt	o. B.	o. B.	—
30.	M. M.	49	Carcin. pylori.	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.	—
31.	F. Sch.	58	Hysterie	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.	—
32.	G. K.	8	Icterus catarrhal.	zart u. fein, auch gewunden	gut	o. B.	sichtb. m. Anastomos.	Feine, zarte Kinderhaut, deshalb gute Transparenz.
33.	Gefr. D.	28	zur Beobachtung	ziemlich breit, sonst o. B.	o. B.	o. B.	—	—
34.	W. Sch.	31	Icterus catarrhal.	schmal, zart, o. B.	o. B.	o. B.	—	—
35	E. B.	34	Enterit. chron.	einzelne Schlängelungen, sonst o. B.	o. B.	o. B.	—	—
36.	Frl. R.	29	Tbc. laryngis. Starke Vasoneurose	durchweg stark geschlängelt	gut	o. B.	—	Starke Akrozyanose, Tuberkulose.
37.	W. M.	45	Nerv. Magenbeschwerden	venöse Schenkel breit, geschlängelt	verlangsamt	zyanotisch	—	Akrozyanose.
38.	T. K.	22	Malaria	fein, zart, aber sehr stark geschlängelt	o. B.	o. B.	—	Malaria.
39.	Chr. E.	29	Lupus	o. B.	o. B.	o. B.	—	—
40.	A. W.	32	Cystitis tbc.	zart, lang, stark geschlängelt, Achterformen	o. B.	o. B.	—	Tuberkulose.

Bei Ueberblick dieser Tabellen ist zu erkennen, dass in zahlreichen Fällen das Kapillarbild nicht der Norm entspricht. In 22 von 40 Fällen dürfen wir zwar beim Vergleich des gefundenen Bildes mit dem eingangs aufgestellten Normaltyp von normalen Kapillaren sprechen, in 10 Fällen dagegen bestehen Abweichungen von der Norm im Sinne zu starker und reichlicher Schlängelungen der Kapillarschleifen und in 8 Fällen ergeben sich neben rein formalen Anomalien auch solche funktioneller Art im Sinne verzögerter oder gar körniger Strömung.

Gehen wir den Fällen näher auf den Grund, so erhalten wir bemerkenswerte Aufschlüsse.

Dem Normaltyp entsprechende Kapillaren finden sich bei Kranken verschiedenster Art: zur Beobachtung: Nr. 12, 29, 33; Nervositas: Nr. 7, 15, 18; Hysterie: Nr. 1, 31; Muskelrheumatismus: Nr. 20, 23; Magengeschwür: Nr. 5, 14; Hirntumor: Nr. 4; Lungenspitzenaffektion: Nr. 8; Orchitis: Nr. 9; Varizen (rein statisch bedingt, Schmied): Nr. 11; Fussgeschwulst: Nr. 21; Pyloruskarzinom: Nr. 30; Katarrh. Ikterus: Nr. 32, 34; Chron. Enteritis: Nr. 35; Lupus: Nr. 39.



Es handelt sich hierbei meist um Leichtkranke, nur bei zweien um Schwerkranke (Tumor cerebri und Pyloruskarzinom), bei denen die Affektion in keinem Zusammenhang mit dem Zirkulationsapparat steht.

In 10 Fällen nun bestehen formale Abweichungen vom Normaltypus insofern, als die Schlingen mehr oder weniger reichliche Schlängelungen, Windungen und Achterformen zeigen. Diese Fälle sind besonders hervorzuheben, weil sie bei oberflächlicher Betrachtung zur Diskreditierung der Methode führen könnten.

Stellen wir diese 10 Fälle nach Krankheitsbezeichnung zusammen, so erhalten wir folgenden Aufschluss:

Tuberkulose: 16, 19, 36, 40; Neurasthenie: Nr. 2, 22, 26, 26, 27 (Nr. 2 Hysterie); Lymphome, rezid. Angina: Nr. 3; Malaria: Nr. 38.

Es handelt sich somit bei diesen Fällen um zwei Krankheitsgruppen:

1. Neurasthenie bzw. Konstitutionsanomalien.
2. Infektionskrankheiten.

ad 1. Es ist bekannt, wie stark bei vielen Neurasthenikern die vasoneurotische Komponente im Symptomenkomplex hervortritt. Dass in solchen Fällen die Kapillaren Aenderungen gegenüber der Norm aufweisen können, habe ich schon in meinen früheren Publikationen und auch zu Beginn dieser Arbeit ausdrücklich hervorgehoben. Wir finden hier auch wieder Beziehungen zur Gruppe 2 (Kapillaren bei angeblich Gesunden), zu Konstitutionsanomalien: Fall 3 ist ein ausgesprochener Lymphatiker mit Lymphomen und rezid. Angina, d. h. chronischer Tonsillitis auf dem Boden seiner Tonsillarhypertrophie.

Wenn also in solchen Fällen das Kapillarbild gerade auch bezüglich der Form der Kapillaren Abweichungen von der Norm zeigt, so ist das kein Beweis für mangelhafte Definition des Normaltypus, sondern ein Hinweis auf sehr wahrscheinlich vorliegende konstitutionelle Anomalien. Die Kapillaruntersuchung gibt in solchen Fällen einen wertvollen Fingerzeig für die Beurteilung des Gesamtzustandes. Ich habe immer die Beobachtung gemacht, dass die reinen Psychoneurotiker und Hysteriker ohne körperliche Degenerationserscheinungen selten Kapillaranomalien aufweisen, während die Neuropathen mit ihren zahlreichen, sehr häufig vasoneurotisch bedingten somatischen Beschwerden in vielen Fällen die beschriebenen Kapillaranomalien zeigen, um so mehr, wenn eine konstitutionelle Minderwertigkeit im Sinne des Lymphatismus bzw. der exsudativen Diathese hinzukommt.

Diese Beobachtungen haben auf Veranlassung von O. Müller zu eingehenden Untersuchungen über das Kapillarbild im Säuglings- und Kleinkindesalter geführt [durch Holland und Mayer (10)], welche die Aufstellung eines Kapillartypus der exsudativen Diathese als Resultat ergaben und eine volle Bestätigung unserer Befunde bei erwachsenen Vasoneurotikern darstellen.

ad 2. Bei Infektionskrankheiten spielen ja die Blutgefässe, insbesondere die Kapillaren eine grosse Rolle. Bei den mit Exanthemen einhergehenden Infektionen macht sie sich ja recht eindrücklich auch nach aussen hin geltend. Das Verhalten der Kapillaren hierbei haben



Weiss und Hanfland (6) zum Gegenstand eingehender Studien gemacht. Auch wissen wir, dass die infektiösen Toxine mit Vorliebe an den Kapillaren und kleinen Gefässen angreifen. Es ist darum nicht zu verwundern, wenn wir auch bei chronischen Infektionskrankheiten, wie bei der Tuberkulose formale Anomalien an den Kapillaren finden. Im Gegenteil, wenn man darauf achtet, lassen sich solche Kapillaränderungen sehr häufig nachweisen. Für gewöhnlich sind es Aenderungen in der Form der Kapillaren, nur bei stark toxischer Einwirkung sind auch Störungen der Strömung zu erkennen (z. B. bei schweren Scharlachfällen und Fleckfieberexanthem). Dass auch der Fall von Malaria solche Anomalien zeigt, mag noch besonders erwähnt werden.

Endlich sei noch darauf hingewiesen, dass sich die eben geschilderten Kapillarveränderungen von den bereits früher bei anderen organischen Erkrankungen aufgestellten Typen dadurch eben sehr wesentlich unterscheiden, dass alle übrigen Verhältnisse — abgesehen von der häufigen Schlängelung — durchaus der Norm entsprechen.

Es stehen nun noch 8 Fälle der Gruppe 3 zur Erörterung, bei denen neben formalen Anomalien im Sinne starker Schlängelung oder Verbreiterung des venösen Schenkels auch mehr weniger hochgradige Abweichungen von der normalen Strömung zu erkennen waren.

Ordnen wir auch diese Fälle wiederum nach einzelnen Krankheitsgruppen, so erhalten wir folgende Zusammenstellung:

Neurosen Nr. 6, 25, 28, 37; Tuberkulose Nr. 10; Poststyphöse Neuritis Nr. 13; Ulcus ventriculi Nr. 17; Schusswunde Nr. 24.

Zu den Neurosen ist das Wesentliche bereits gesagt. In den vier Fällen (6, 25, 28, 37) ist die vasoneurotische Komponente besonders ausgeprägt. Nr. 6 leidet an nervösen Herzbeschwerden. Es handelt sich um einen ausgesprochenen Neurastheniker und Vasoneurotiker. So darf es nicht wunder nehmen, wenn sich ein entsprechendes Kapillarbild darbietet: Die venösen Schenkel der Kapillaren sind weit, die Strömung in den Kapillaren wechselnd, häufig träge. In diesen Fällen wird die Frage, ob Klagen über kühle Extremitäten bestehen, so gut wie stets aufs lebhafteste bejaht. Die Akrozyanose der Vasoneurotiker können wir hier im Kapillarbild direkt in Form der eben genannten Anomalien (weiter venöser Schenkel, wechselnde, meist träge Strömung) erkennen. Von organisch bedingten Kreislaufstörungen (venöse Stauung bei Kreislaufinsuffizienz) unterscheiden sich die genannten durch den raschen Wechsel der Strömung, durch den Eintritt guter Strömung bei Wärmewirkung und durch den normalen Ausfall der Suffizienzprüfung, wie sie Weiss ausgearbeitet hat (7 u. 8).

Nr. 25 wies in den langen, schmalen, geschlängelten Kapillaren ebenfalls verlangsamte Strömung auf. Dies wird in langgezogenen schmalen Schlingen häufig beobachtet, weil hier der Reibungswiderstand an sich schon vermehrt ist.

Organische Stauung anzunehmen, wäre schon wegen des Fehlens erweiterter nervöser Kapillarschlingen nicht angängig.

Auch in Nr. 28 ist die Strömung in einzelnen dünnen, zarten Schlingen verlangsamt. Bei Migräne, einer ausgesprochenen Vasoneurose,



gewisse Anomalien an den Kapillaren zu finden, wird ja nicht wundernehmen, sondern im Gegenteil diagnostisch zu verwerten sein.

Bei Nr. 37 sind — wie so häufig — die nervösen Magenbeschwerden eine Teilerscheinung der allgemeinen Nervosität. Auch in diesem Falle deutet, schon mikroskopisch sichtbar, eine bestehende Akrozyanose der Extremitäten, auf vasoneurotische Störungen hin. Mikroskopisch finden wir sie sehr schön an den Kapillaren ausgeprägt durch breite venöse Schenkel bei verlangsamter Strömung in ihnen. Auch der Untergrund hat eine zyanotische Farbtönung im Kapillarbild. Dieser Fall steht in Parallele zur Nr. 6; was dort über die Kapillaranomalien und ihre Differenzierung gegenüber organischen Störungen gesagt wurde, gilt deshalb auch für ihn. Ob bei Vasoneurosen nur eine Abweichung von der Norm i. S. einer Erweiterung der venösen Schenkel mit Schlängelung gefunden wird, oder ob sich die Störung auch noch in zeitweiser verlangsamter Strömung in diesen erweiterten Schenkeln ausprägt, darin ist lediglich ein gradueller, kein prinzipieller Unterschied zu erblicken. Das Kapillarbild ist somit als ziemlich empfindlicher Indikator für funktionell-vasoneurotische Störungen anzusehen.

Im Fall 10 besteht neben der tuberkulösen Affektion der Lunge deutliche Akrozyanose. Ueberall, wo schon makroskopisch eine solche zu erkennen ist, dürfen wir erwarten, im Kapillarbild das anatomische Substrat in Gestalt weiter venöser Schenkel und — unter Umständen — verzögerter Blutströmung in ihnen zu finden.

Im Fall 13 ist wieder eine Infektionskrankheit vorangegangen (Typhus). Die Beziehungen der typhösen Infektion zu den Kapillaren sind histologisch durch Fränkel's Untersuchungen an Roseolen, biologisch durch die Kapillaruntersuchungen von Weiss und Hanfland (6) an Typhusroseolen gegeben. Die gefundenen Kapillarveränderungen können darum in diesem Falle einmal mit der infektiösen Noxe, andererseits aber auch mit der Neuritis in Zusammenhang gebracht werden. Bekannt sind ja die trophischen Störungen bei Neuritis und Nervenlähmungen und wir (Weiss) konnten uns mehrfach von deutlichen Kapillarveränderungen (Verbreiterung der venösen Schenkel bei verzögerter Strömung) an der von der Nervenlähmung betroffenen Extremität überzeugen. Die trophische Funktion muss ja an die Gewebsdurchblutung, also an die Gefässe, gebunden sein, und die bei Parese beobachtete Zyanose der gelähmten Extremität stimmt ebenfalls gut mit dem erhobenen Kapillarbefund überein.

Bei Magengeschwür (Nr. 17) findet man ab und zu mässige Kapillaranomalien, aber durchaus nicht immer (z. B. bei Nr. 5 und 14 nicht!). Da für die Genese des Ulcus ventriculi u. a. auch vagotonisch bedingte Spasmen des Magens (von Bergmann) verantwortlich gemacht werden, so ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass in den Fällen mit Kapillarveränderungen tatsächlich eine Störung im vegetativen Nervensystem vorliegt, welche sich an den Gefässen erkennen lässt. Es ist ja auch bekannt, dass Ulkus-Patienten sehr häufig der Kategorie der Neurastheniker angehören.

Auch Fall 24 (Schusswunde) hat bei der Untersuchung kühle Hände mit entsprechendem Kapillarbefund: mässig breiter venöser Schenkel mit verzögerter Strömung.

Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass in Fällen mit von der Norm abweichenden Kapillarbefunden diese stets ihre Erklärung zu finden pflegen, meist als Ausdruck vasoneurotischer oder bestimmter konstitutioneller Veranlagung, häufig auch als Symptom toxisch-infektiöser Einwirkung. Die Kapillaruntersuchung gibt also in vielen Fällen sehr erwünschte Fingerzeige in diagnostischer Beziehung.

4. Kranke mit wahrscheinlichen Kapillarveränderungen.

In dieser Gruppe schliessen wir noch die Ergebnisse der Kapillaruntersuchungen bei einer Anzahl von Kranken an, bei denen wir von vornherein auf Grund der eben geschilderten Beobachtungen Veränderungen an den Kapillaren erwarteten und auch ausnahmslos fanden. Es handelt sich um 4 Kranke mit ausgesprochenen nervösen Herz- und Gefässstörungen, um 3 schwer neuropathisch veranlagte Kranke mit starken vagotonisch-vasoneurotischen Beschwerden, endlich um einen Fall von Sklerodermie und 1 Fall von Raynaud'scher Krankheit.

Tab. IV zeigt zunächst wieder den allgemeinen Ueberblick.

Tabelle IV.

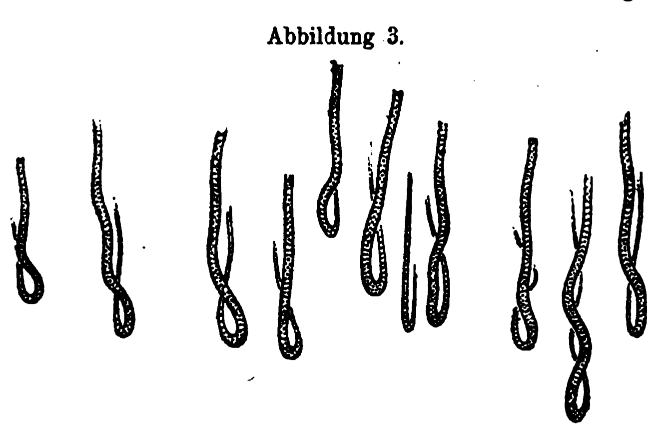
Nr.	Name	Alter	Klinische Diagnose	a) Form	b) Strömung	c) Untergrund	d) Plexus subp.	Bemerkungen
1	J. M.	34	Nervöse Herzbeschwerden, Vasomotoriker	häufig gewunden, viele sehr zart, starke Kaliberschwankungen	gut wechselnd	o. B.	o. B.	—
2	L. V.	44	Neurosis cord.	stark geschlängelt, venöser Schenkel breit	verlangs. bis Stase, wechselnd	leicht zyanot.	o. B.	—
3	F. B.	20	Nervöse Herzbeschwerden	lang, schmal, Achterformen	o. B.	o. B.	sichtbar	—
4	C. M.	35	Neurosis cord.	bald lang u. schmal, daneb. breite Kapill., wenig Schlängelung	o. B.	o. B.	o. B.	—
5	Fr.Sch.	30	Neuropathie mit Vasoneurose	Reichl. Schlängelung, venös. Schenkel weit, teilw. Knäuelbildung	verlangsamt	o. B.	o. B.	Links funktionell (s. Kommentar).
6	P. Z.	44	Neuropathie mit Vagotonie	lang, schmal, mässige Schlängel., vereinzelt Achter-u. Knäuelform.	langsam	o. B.	o. B.	—
7	Th. W.	40	Juv. Sklerose, Basedowoid, Neuropathie, Vasoneurose	sehr lang, schmal, fast alle gewunden	träge, körnig (wechselnd)	o. B.	o. B.	Leidet an Erythema fugax (s. Kommentar).
8	G. Sch.	40	Sklerodermie (links)	l.: stark geschlängelt, erweit. venöse Schenkel, manche sehr zart, r.: normal.	l.: stark verzögert, r.: verlangsamt	l.: leicht zyanot., r.: o. B.	o. B.	s. Kommentar.
9	F. F.	40	Raynaud'sche Krankheit	enorm verbreiterte Schlingen mit Lumenschwankungen	Stase mit unterbroch Blutsäule	zyanot.	o. B.	Schlingen nach Betupfen d. Hautm. Oel schon mikroskopisch sichtbar



Die Tab. IV ergibt somit eine Reihe von Abweichungen gegenüber der Norm: bei Fall 1—4 handelt es sich um ausgesprochene Vasoneurosen, bei denen die Kapillarbeobachtung die geklagten funktionellen Beschwerden recht gut erklärt. Die Kapillaren sind in solchen Fällen teils verlängert, teils schmal und zart, meist geschlängelt, je nach dem Grad der gerade vorliegenden vasoneurotischen Störung sind die arteriellen Schenkel sehr schmal und kontrahiert (Ischämie), oder auch die venösen Schenkel abnorm weit (z. B. bei Akrozyanose), die Strömung wechselnd, bald normal, bald verlangsamt, bald beschleunigt, oft von einem Extrem ins andere fallend während der Beobachtung unter dem Mikroskop. Diese Beobachtungen lassen erkennen, dass die geklagten Beschwerden in diesen Fällen nicht lediglich der Einbildung entspringen, sondern in der Tat mit dem im Mikroskop direkt zu beobachtenden abnormen vasoneurotischen Verhalten übereinstimmen. Man kann z. B. direkt sehen, dass im Moment des Auftretens schmerzhafter Ischämien an den Extremitäten („Absterben" der Glieder) die arteriellen Kapillarschenkel sich so stark kontrahieren, dass sie vollkommen blutleer und damit zeitweise unsichtbar werden. So kann man echte Vasoneurosen von rein psychoneurotischen Störungen ohne Mitbeteiligung des vegetativen Nervensystems sehr wohl differenzieren. Diese Kapillarbilder leiten über zu den Kapillarbildern bei neuropathischen Konstitutionen (z. B. Nr. 6).

Eine solche neuropathische Veranlagung mit vasoneurotischen Beschwerden zeigte auch Fall 5. Die Patientin war ausgesprochen linksfunktionell, hatte häufig unter linksseitiger Migräne, Schmerzen auf der linken Körperseite, im linken Arm und Bein bei allgemeiner Schwäche und Müdigkeit zu klagen. Der Körperbau wies asthenischen Habitus auf, die linke Seite des Körpers war entschieden schwächer entwickelt als die rechte, insbesondere waren die beiden Gesichtshälften asymmetrisch, die linke kleiner als die rechte. Es war nun besonders bemerkenswert, dass auch die gefundenen Kapillarveränderungen an den Fingern der linken Hand bedeutend stärker ausgesprochen waren als rechts! Den vasoneurotisch bedingten Beschwerden entsprach somit eine objektiv feststellbare Veränderung der Kapillaren, welche auf der schwächer entwickelten Körperhälfte stärker ausgesprochen waren, als auf der anderen.

Abbildung 3.



Auch Fall 7 ist ein ausgesprochener Neuropath mit vasoneurotischen Klagen, Basedowoid und rigiden Arterien (juvenile Sklerose). Dass in solchen Fällen Kapillarveränderungen gefunden werden müssen, ist begreiflich. Der Patient litt auch an Erythema fugax, an

den oberen Extremitäten mit entsprechenden Kapillarveränderungen. Während des Auftretens fleckiger Rötungen waren die Kapillaren an diesen Stellen bedeutend erweitert, nach Verschwinden des Erythems war ihr Lumen wieder normal.

Das Aussehen der Kapillaren am Nagelrand illustriert Abb. 3.

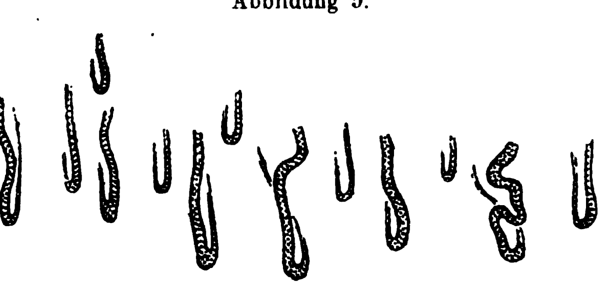
Bei Fall 8 bestand links ausgeprägte Sklerodermie. Das Kapillarbild zeigte dementsprechend links schwere Veränderungen, rechts so gut wie normale Verhältnisse. Die Befunde sind auf den Abbildungen 4 und 5 nach der Natur gezeichnet.

Abbildung 4.



Links (erkrankte Seite).

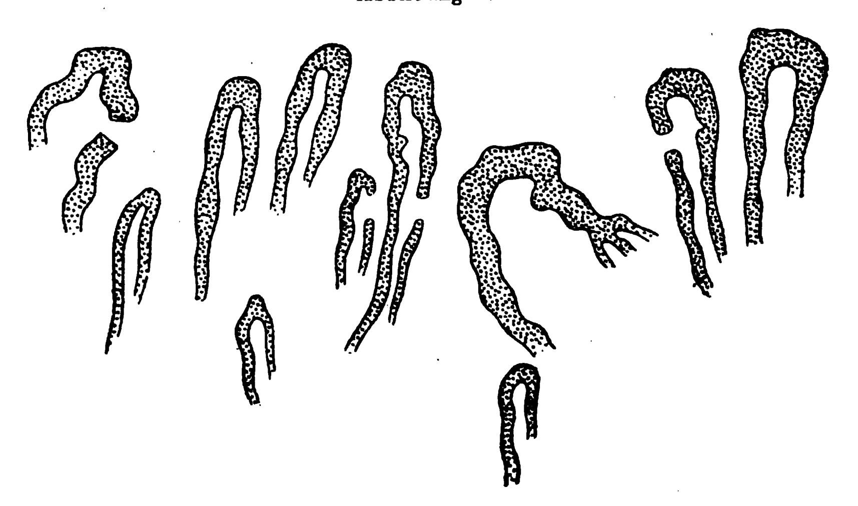
Abbildung 5.



Rechts (gesunde Seite).

Fall 9 endlich zeigte bei Raynaud'scher Krankheit so schwere Kapillarveränderungen, dass die enorm vergrösserten Kapillarschlingen nach Auftupfen von Oel schon makroskopisch zu sehen waren! Besonders erwähnenswert waren starke Kaliberschwankungen (konstant), die Wandungen der Kapil-

Abbildung 6.



laren erschienen uneben und rauh, die Blutströmung war einer völligen Stase gewichen, die Blutsäule in manchen Schlingen vollkommen unterbrochen; bei einigen Schlingen gewann man den Eindruck, dass sie sich überhaupt nicht mehr fortsetzten, sondern blind endigten. Besser als alle Worte illustriert diese schwere Kapillarveränderung die obige Abbildung 6.



Zusammenfassend ist zu Gruppe 4 zu sagen:

Bei ausgesprochen vasoneurotischen Krankheitssymptomen sind, namentlich wenn es sich um Neuropathen handelt, Kapillarveränderungen zu erwarten. Der Form nach ergeben sich dabei teils arteriell schmale, teils venös erweiterte, häufig geschlängelte und auch verlängerte Schlingen. Die Strömung ist wechselnd, teils normal, teils verlangsamt oder beschleunigt. Charakteristisch für die neurotische Affektion ist der Wechsel der Strömung, der oft während der Beobachtung eintritt. Ueberblicken wir somit die gesamten Untersuchungsresultate, so können wir sie folgendermassen zusammenfassen:

Das Kapillarbild vollkommen gesunder Individuen entspricht dem von Weiss aufgestellten Normaltypus der Hautkapillaren am Nagelrand. Lokale Verhältnisse sind selbstverständlich zu berücksichtigen (Einwirkungen beruflicher, chemischer oder aktinischer Art). Bei Vasoneurosen, insbesondere konstitutioneller Art, finden wir meist recht typische Kapillaranomalien, welche für die funktionellen Beschwerden eine gute Erklärung abgeben. In diese Kategorie gehören viele angeblich „Gesunde“ mit Kapillarveränderungen; in solchen Fällen gibt die Methode einen frühzeitigen wertvollen Hinweis auf Anomalien, auch wenn diese zur Zeit der Beobachtung weder klinisch noch subjektiv in Erscheinung treten. Hierher gehören insbesondere Konstitutionsanomalien (lymphatische und exsudative Diathese).

Die Aufstellung eines Normalbildes der Kapillaren erscheint demnach durchaus gerechtfertigt. Die früheren Angaben von Weiss über Kapillarveränderungen bei Vasoneurosen, konstitutionellen Kreislaufstörungen, wie auch bei toxisch-infektiösen Einflüssen erfahren eine wesentliche Erweiterung und Bestätigung.

II. Beitrag zur Topographie der Hautkapillaren.

Bei der Ausarbeitung der Kapillarbeobachtung haben wir von vornherein unser Augenmerk darauf gerichtet, an möglichst vielen Stellen der menschlichen Haut und Schleimhaut die Kapillaren und Hautgefässe der Untersuchung zugänglich zu machen.

Hierzu diente einmal der von Weiss im Arch. f. klin. Med., Bd. 119, H. 1, gleich in seiner ersten Publikation (1) beschriebene und abgebildete grosse Apparat, welcher im wesentlichen aus schwerem Stativ mit 3 horizontal und vertikal beweglichen Armen für Mikroskop, Lichtquelle und Linsensystem und für die Kamera zur Mikrophotographie besteht. Er ermöglicht scharfe Einstellung und mikrophotographische Fixation beliebiger Stellen der menschlichen Haut und verschiedener günstig gelegenen Stellen der Schleimhäute (z. B. Lippen). Ein Nachteil des Apparates war sein komplizierter Bau und sein grosses Gewicht.

Für die Praxis, wo es in erster Linie auf die Untersuchung der Kapillaren an der als besonders günstig erfundenen Stelle entlang dem Nagelrand der Finger ankommt, wurde deshalb ein wesentlich einfacherer Apparat konstruiert, welcher die Verwendung jeden beliebigen Mikroskops gestattet, leicht transportabel und nicht zu teuer ist, trotzdem aber auch



mit Leichtigkeit Mikrophotogramme zu machen ermöglicht. (Dieser Apparat ist abgebildet in der Münchener med. Wochenschr., 1917, Nr. 19.)

O. Müller hat endlich eine weitere Modifikation konstruieren lassen in Gestalt eines kleinen, sehr handlichen Apparates, der die Beobachtung der Kapillaren an beliebiger Stelle der Körperoberfläche erlaubt. Er besteht aus einem Tubus eines gewöhnlichen Mikroskops, welcher in einer Hülse verschiebbar ist, die unten auf einer mit rundem Ausschnitt versehenen Platte ruht. Die Beleuchtung geschieht durch eine seitlich eingebaute kleine Osramlampe, den Strom liefert eine kleine Trockenbatterie (von elektrischer Taschenlampe). Dieser kleine Apparat ist somit unabhängig von einer Lichtleitung, kann in der Tasche überallhin mitgenommen werden und erlaubt in handlicher, einfacher Weise die Beobachtung jeder beliebigen Haut- und oberflächlichen Schleimhautpartie. (Zu mikrophotographischen Aufnahmen ist er allerdings nicht zu gebrauchen wegen mangelnder Lichtintensität und ungenügender Fixationsmöglichkeit.)

Dieser Apparat stellt somit für die Beobachtung der Hautkapillaren eine wesentliche Bereicherung des diagnostischen Rüstzeugs dar (Abbildung in Münchener med. Wochenschr., 1918, Nr. 23).

Zur Untersuchung der Haut- und Schleimhautkapillaren am Kopf, Auge, Lippen, Zunge, Brust und Rücken eignet sich sehr gut auch das nach dem gleichen Prinzip (seitlich auffallendes Licht) gebaute Zeiss'sche Kornealmikroskop.

Mit Hilfe dieser Apparate wurden nun die Kapillaren und Hautgefässe bei drei Personen topographisch untersucht.

Bei der ersten Versuchsperson wurde namentlich der Untersuchung der oberen Extremitäten eingehende Aufmerksamkeit geschenkt; die verschiedensten Stellen vom Fingernagel bis zum Oberam wurden auf das Verhalten und Aussehen der Hautgefässe geprüft, ausserdem noch verschiedene Stellen der unteren Extremitäten, der Brust, des Abdomens und der Wange.

Ganz allgemein ist zu hemerken, dass die für die Beobachtung der Hautkapillaren günstigste Stelle, die zum Nagelrand absteigende Hautpartie, nach wie vor als Prädilektionsstelle angesehen werden muss. An keiner anderen Hautstelle lässt sich so gut und einfach die ganze Kapillarschlinge mit ihrem arteriellen und venösen Schenkel nebst dem dazwischen liegenden Schaltstück beobachten wie eben am Nagelrand. Dies hat — wie schon mehrfach früher ausgeführt — seinen Grund darin, dass hier die Kapillaren entsprechend der Abflachung der absterbenden Epidermisschicht horizontal verlaufen, während sie an den übrigen Hautstellen entweder senkrecht in die Papillen aufsteigen und dann nur als kleine Pünktchen, Schleifchen oder Knöpfchen zu sehen sind, oder aber, wo sie wie über den Gelenken stärker hervortreten und meist auch grösseres Kaliber erreichen, meist nur in ihrem venösen Schenkel zur Beobachtung kommen. Häufig handelt es sich dann auch nicht mehr um die kleinsten kapillären Endäste des Hautgefässsystems, sondern um kleine Hautvenen, die wohl schon mehr dem subpapillären venösen Plexus angehören. Auf der anderen Seite eröffnet aber die



Beobachtung der Kapillaren und Gefässe der Haut an anderen Stellen als am Nagelrand gerade in pathologischen Fällen, insbesondere bei Exanthemen und Hautkrankheiten, ausserordentliche interessante und aufschlussreiche Einblicke, wie z. B. Weiss und Hanfland (6) für die Exantheme bei verschiedenen Infektionskrankheiten und Wiener Autoren (11, 12, 13) für Hautkrankheiten nachweisen konnten.

Im folgenden sollen nun nur die wesentlichsten Untersuchungsergebnisse und die wichtigsten Untersuchungsstellen erörtert werden, um Eintönigkeit zu verhüten.

Die erste Versuchsperson, J. B., 16 Jahre alt, gesund, eignete sich insofern sehr gut zur Untersuchung, als sie eine sehr zarte, feine Haut besass, die leicht durch Oel zur Transparenz bis in tiefere Schichten gebracht werden konnte. Andererseits stand sie ihrer Veranlagung nach dem erethisch-exsudativen Typus ziemlich nahe, war von grazilem leicht asthenischem Habitus, weshalb der Befund an den Kapillaren des Nagelrandes nicht ganz der Norm entspricht, was nach den bisherigen Ausführungen verständlich erscheint.

Im einzelnen ergab die Kapillaruntersuchung folgendes:

1. An der üblichen Untersuchungsstelle am Fingernagelrand. Kapillaren zart, schmal, lang; venöser Schenkel wenig breit, auch zart, mässige Schlängelung, Untergrund hellrosa, Strömung wechselnd, manchmal deutlich verlangsamt (aber keine venöse Erweiterung oder Stauung!).

2. Zwischen Nagelrand und Endgelenk des Fingers: Die Papillen zeigen mässige Abflachung. Zwischending zwischen den abgeflachten Papillen direkt am Nagelrand und den senkrechten Papillen der übrigen Hautoberfläche. Dementsprechend sind die Papillarschlingen in schräger Projektion zu erkennen als kleine Schlingen, aber kürzer als die Endschlingen.

An dieser Stelle zeigen die Kapillarschlingen häufig gewundenen Verlauf, auch wenn die Endschlingen ganz normal sind.

3. Ueber dem Endphalangealgelenk des Fingers: Hautleisten und Papillen sehr gut entwickelt und sichtbar. Papillarschleifen fein, ziemlich senkrecht, meist nur wie kleine Knöpfchen sichtbar, in einer Papille immer 2 Papillarschlingchen (wie im D. Arch. f. klin. Med., Bd. 119, H. 1 von Weiss geschildert).

Ganz allgemein sei an dieser Stelle erwähnt, dass die Kapillaren über den Gelenken, namentlich über den kleinen Finger- und Fussgelenken eine besonders gute Ausbildung zeigen. Sie sind an diesen Stellen grösser, die Schleifen länger als an den übrigen Hautstellen. Die schöne Ausbildung und die für die Beobachtung besonders günstige Lage der Kapillarschlingen am Nagelrand erreichen sie aber nicht. Man erkennt die bessere Entwicklung der Kapillaren über den Fingergelenken (Grund- und Interphalangealgelenken) schon makroskopisch ohne weiteres an der intensiveren diffusen Rötung der Haut über diesen Gelenken, besonders bei leichter Beugung der Finger.

Bei der Beobachtung dieser Unterschiede zwischen der Hautdurchblutung über den Gelenken und der an sonstigen Hautstellen gewinnt

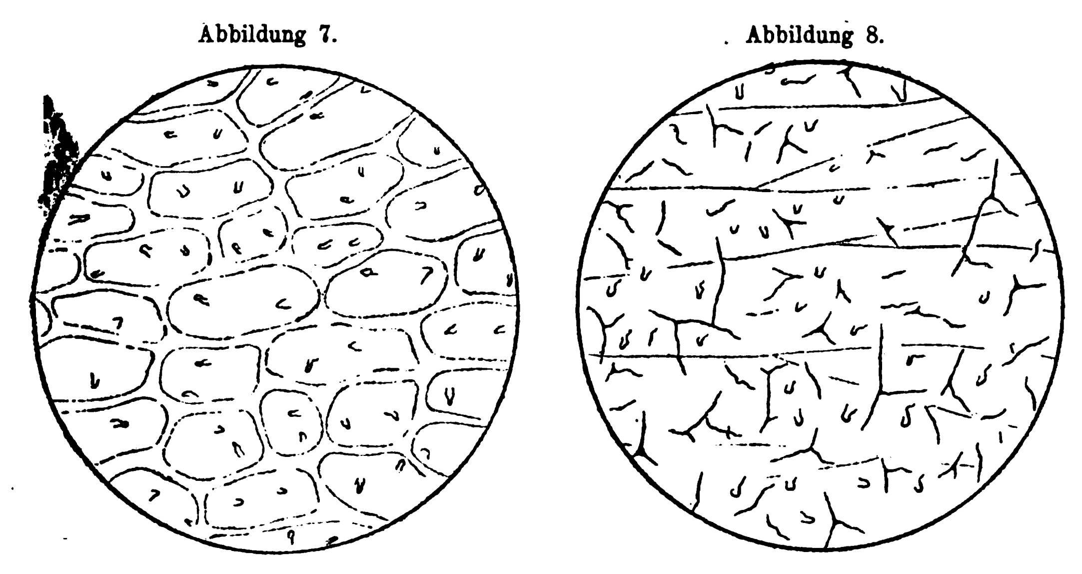


man den Eindruck, dass die stärkere und zahlreichere Bildung von Kapillaren mit der besseren Blutversorgung der Gelenke im Zusammenhang stehen mag (Zusammenhang zwischen Infektionen mit Gefässschädigung und Gelenkerkrankungen! z. B. Polyarthritis acuta, Gelenkrheumatismus bei Thyphus, Ruhr, Scharlach).

4. Ueber Mittelglied des Fingers: Aehnliches Bild wie unter 2 beschrieben, nur Papillen senkrechter, Hautleisten gleichmässig, ziemlich parallel. Kapillaren in feinen Schleifen und Knöpfchen in den Papillen sichtbar.

5. Ueber Interphalangealgelenk I: Die Anordnung der Papillen und Hautleisten etwas unregelmässiger als bei 4, dagegen die Kapillarschlingen selbst (wie bei 3 ausgeführt) über dem Gelenk grösser und länger, auch z. T. mehr mit wagerechtem Verlauf und weiterem Lumen, so dass sich der Verlauf und — auch in günstigem Fall — die Blutströmung besser als sonst über anderen Stellen der Haut beobachten lässt.

Abbildung 7. Abbildung 8.



6. Ueber Grundglied des Fingers (Phalanx I): Spärliche Kapillarschleifen und Knötchen, auch etwas grössere Schlingchen dazwischen; regelmässige rhomboedrische Anordnung der Hautleisten; die Papillen mässig abgeflacht. Der Untergrund ziemlich blass-rosa.

7. Ueber dem Grundgelenk des Fingers (Metakarpophalangealgelenk). Deutliche Papillenzeichnung. Ziemlich regelmässige Anordnung der Papillarschlingchen (siehe Abb. 7).

8. Handrücken: Papillarkörper flacher als bei 7. Feine Kapillarschlingchen in ziemlich regelloser Anordnung. Daneben ist ein Netz tiefer gelegener feiner Venenschlingen zu erkennen, die offenbar schon dem subpapillären Plexus angehören (siehe Abb. 8).

9. Handfläche: Hautleisten ziemlich parallel. Anordnung der Papillarschlingchen konform. Die Kapillaren in ziemlich regelmässiger Anordnung als kleine Schlingchen recht gut zu erkennen. Manche werden entsprechend dem senkrechten Stand der Papillen nur an der Uebergangsstelle vom arteriellen in den venösen Kapillarast (am „Knotenpunkt") in Komaform sichtbar (siehe Abb. 9).

10. **Handgelenk:** Ueber dem Handgelenk ist die Anordnung der Papillen und damit auch der Kapillaren sehr unregelmässig. Die Kapillaren sind, wie über den Fingergelenken, sehr gut entwickelt und treten als deutliche Schleifen schön hervor (siehe Abb. 10).

11. Unterarm (Streckseite): Hier treten wieder die Hautleisten deutlich hervor, die Papillarzeichnung tritt zurück, über das Gesichtsfeld

Abbildung 9.

Abbildung 10.

Abbildung 11.

Abbildung 12.

ziehen einige Härchen, die Kapillaren sind als feine Schlingchen erkennbar, vereinzelt sieht man dreiteilige kleine subpapilläre venöse Aestchen durchschimmern [wie über dem Handrücken (8)]. (Siehe Abb. 11).

12. Fussrücken: Am Fussrücken ergibt sich ein ähnliches Bild wie über dem Handrücken (siehe 8). Nur sind die Papillarschlingen grösser, länger und zum Teil flacher verlaufend, ihr Verlauf ziemlich unregelmässig. Die Anordnung der Hautleisten ist dieselbe wie bei 8, auch

sind einige kleine tieferliegende Venenästchen wie dorten erkennbar, nur weniger zahlreich (siehe Abb. 12).

13. Kniegelenk (links): Die Anordnung der Kapillaren ist wiederum die übliche. Es fällt immer wieder auf, wie zahlreich und gut entwickelt die Kapillaren über den Gelenken sind (siehe Abb. 13).

14. Sternum: Ueber dem Sternum waren in der Hauptsache lang-

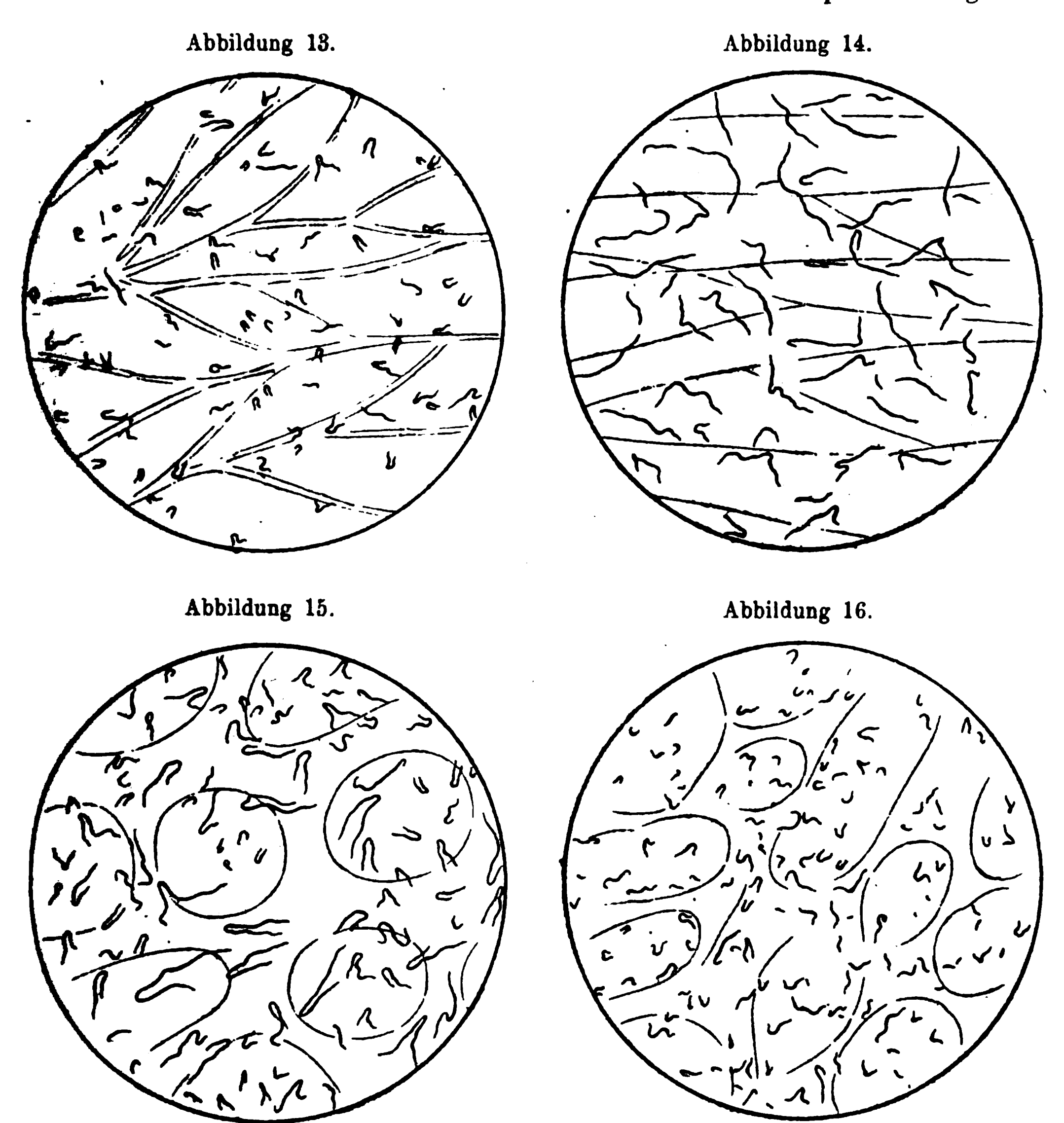


Abbildung 13. Abbildung 14.

Abbildung 15. Abbildung 16.

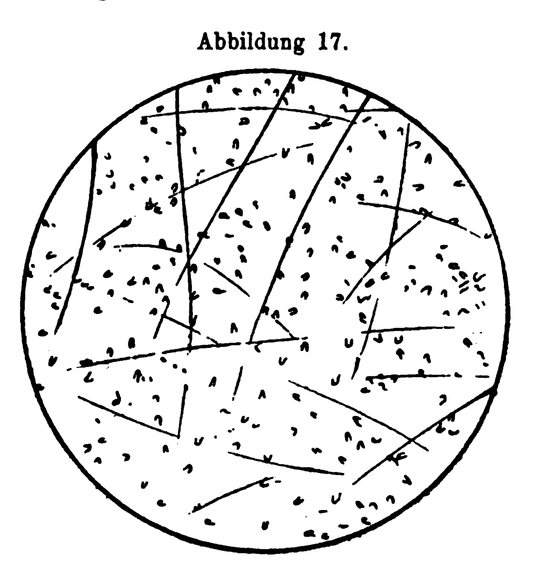
gestreckte, schmale Gefässstreifen zu sehen ohne die feinen Gefässschlingchen. Die Anordnung ist ganz unregelmässig, die Papillen sind offenbar stark abgeflacht (siehe Abb. 14).

15. Brustwarze (links): a) Warzenhof: Der Warzenhof zeichnet sich durch besonders starke Entwicklung der Kapillaren aus. Die Kapillaren sind wesentlich grösser, ihr Lumen weiter, namentlich auch im venösen Schenkel, der Verlauf mehr horizontal. Das Bild entspricht

dem normalen Blutreichtum und rötlichen Farbenton vollkommen (siehe Abb. 15). — b) Warzenhöhe: Zeigt ebenfalls sehr reichliche Kapillarzeichnung, die Kapillaren sind intensiv dunkelrot, stark mit Blut gefüllt, die Schlingen selbst aber zarter, kleiner und weniger langgestreckt als am Warzenhof (siehe Abb. 16).

16. 3 cm oberhalb des Nabels (Bauchhaut): Ausserordentlich zarte, feine Schlingchen in grosser Zahl, Hautleisten in üblicher Anordnung. Ueber das Gesichtsfeld ziehen einige Härchen (siehe Abb. 17).

Abbildung 17.



17. Wangen: Die Untersuchung ist erschwert durch starke Reflexe, welche an den vertieften Talgdrüsenmündungen durch die sich darin ansammelnden Oeltropfen hervorgerufen werden. Man erkennt einen grossen Gefässreichtum. Insbesondere ist das subpapilläre Venengeflecht sehr reichlich entwickelt, so dass in der Tiefe ein ganzes Nest solcher anastomosierender Venen mit undeutlichen Konturen zu sehen ist.

Die eigentlichen Kapillaren sind in mässiger Anzahl streifenförmig, ziemlich langgezogen, meist einschenklig und nicht in Schleifenform zu erkennen. Die gewöhnliche Röte der Wangen hängt also in erster Linie von dem Füllungszustand der subpapillären und tieferliegenden kleinen Gefässe ab. Diese sind allerdings an der Wange besonders gut entwickelt und weiter als an den übrigen Körperstellen.

18. Kornealgefässe (mit dem Zeiss'schen Kornealmikroskop beobachtet) weisen keine Besonderheiten auf. Die Gefässschlingen sind zart, die Strömung ist gut zu erkennen.

19. An der Zunge sind die Kapillaren ganz aussergewöhnlich zahlreich im Zentrum der scharf umränderten, polygonalen Papillen in Gestalt kleiner Schlingchen und Knöpfchen zu sehen. Die Randzone der Papillen ist dagegen meist frei von Gefässen.

Bei einer weiteren Versuchsperson (Marie St., 22 Jahre, Diagnose: Erethismus, Ellenbogengelenktuberkulose rechts) wurden Finger und Hände, sowie namentlich die Abdominalhaut topographisch durchuntersucht.

An Finger und Hand ergab sich dasselbe Bild wie bei der ersten Versuchsperson. Dem erethischen Habitus entsprechend waren die Kapillaren am Nagelrand zart und fein, dabei ziemlich stark gewunden. Die Strömung war sehr gut, der Untergrund war normaler Tönung.

Der Befund an den verschiedenen Stellen zwischen Nagelrand bis zur Dorsalfläche der Hand bietet lediglich eine Wiederholung des eben geschilderten. Hervorgehoben sei noch einmal als bemerkenswert,



dass über den Fingergelenken, wie auch über den Basalgelenken sowohl die Papillen sehr deutlich hervortreten, als auch die Kapillaren eine besonders gute Ausbildung und Entwicklung aufweisen. Sie sind grösser als an den Zwischenpartien der Haut und lassen sich deshalb in ihrer Schleifenform und ihrem Verlauf besser und weiter verfolgen als an den übrigen Stellen der Haut.

An der Bauchhaut fallen zunächst schon makroskopisch ziemliche Venektasien auf. Die Kapillaren selbst sind aber in keiner Weise verändert; sie sind wie bei der ersten Versuchsperson (cf. 10) sehr zart und fein entwickelt, spärlicher als im vorigen Fall, der subpapilläre Plexus ist nicht sichtbar. Die Venektasien gehören offenbar grösseren Hautvenen an, die mit dem subpapillären venösen Plexus in keinem Zusammenhang stehen.

An den verschiedensten Stellen der Bauchhaut erhält man stets das gleiche Bild, was die Kapillaren anbelangt.

Endlich wurde noch die Haut entlang der sogen. „Schweningerschen Linie“ (am Rippenbogen ungefähr parallel dem Zwerchfell) einer genauen Untersuchung unterzogen. Es ist bekannt, dass sich bei einer Reihe von Kreislaufstörungen (Herzinsuffizienz, Arteriosklerose, Leberzirrhose) entlang der genannten Linie Kapillarerweiterungen auszubilden pflegen.

Arno Krüche-München (14) hat als erster mit unserer Methode, und angeregt durch unsere Kapillarstudien, die Gefässe der sogen. „Schweninger'schen Linie“, speziell die bei verschiedenen Kreislaufstörungen entlang dieser Linie auftretenden Veränderungen in den kleinsten Gefässen (Ektasien) der Haut, einer mikroskopischen Untersuchung unterzogen. Er konnte auf Grund seiner Beobachtungen den von Weiss gemachten Ausführungen über das Verhalten der Kapillaren bei Kreislaufstörungen eine wertvolle Unterstützung geben. Sehr interessant ist sein Hinweis auf die Aehnlichkeit der bei solchen Venenektasien gefundenen Kapillarbilder mit den Formen von Holothurien von Muggia, wie sie Joh. Müller in seinen Schilderungen der Synaptafunden an der italienischen Küste abbildet. Diese Uebereinstimmung ist Krüche ein Beweis für die Vorliebe der Natur für die Ellipse, für den schneckenartigen Windungsbau bei solchen Bildungen. (Nach schriftl. Mitteil. vom 8. u. 15. 2. 1918.)

Wir selbst haben diese Gefässerweiterungen ebenfalls schon oft nachweisen können, namentlich bei Kreislaufinsuffizienz auf arteriosklerotischer Basis.

Die Kapillaren waren in diesem Fall gut zu erkennen als zarte, feine Schleifchen in genau der gleichen Anordnung und Form, wie wir sie auch an den übrigen Stellen der Brust und des Bauches zu sehen gewohnt sind.

Die dritte bezüglich des topographischen Verhaltens der Kapillaren untersuchte Person, Olga G., 16 Jahre alt, litt an tuberkulösen Lymphomen und wies eine mässig ausgeprägte lymphatische Konstitution auf. Bei ihr wurden neben den Kapillaren am Nagelrand, an Oberarm, Brust und Mamille, namentlich die Kapillaren der unteren Extremitäten an den verschiedensten Stellen untersucht.



1. Die Kapillaren an der gewöhnlichen Untersuchungsstelle, dem Fingernagelrand, waren — der Konstitution entsprechend — klein, zart, kurz, mässig zahlreich gewunden, an Strömung und Untergrund war nichts Abnormes zu erkennen.

2. Am Oberarm waren die Hautfurchen parallel angeordnet, sehr regelmässig. Entsprechend der zarten, weissen Haut waren auch die oberflächlichen Kapillarschlingchen nur spärlich mit schmalem Lumen zu erkennen, während man mehr in der Tiefe verschiedene längere, teilweise sich verzweigende und anastomosierende, offenbar dem subpapillären Plexus angehörige, horizontal verlaufende Gefässäste zu Gesicht bekam. Das gleiche Bild ergab sich auch an anderen Stellen des Oberarms.

3. Auf der Brust verliefen die Hautfurchen weniger parallel, schnitten sich vielmehr häufig spitzwinklig, verliefen teilweise auch quer. Die Kapillaren sind wesentlich zahlreicher als am Oberarm als kleine, zarte Schlingchen und Schleifen in ziemlich regelloser Anordnung zu erkennen.

4. Die Mamille zeigt die Papillen in geschichteter Anordnung. Die Kapillaren sind — wie im ersten Fall — zahlreicher und von kräftigerem Kaliber als an anderen Stellen der Brust; man sieht auch einzelne grössere, längere Kapillarästchen.

Ausserdem stellt sich der ganze Untergrund leuchtend rot dar zum Beweis, dass auch in der Tiefe eine reiche Anzahl grösserer Gefässe eine lebhafte Gewebsdurchblutung veranlasst. Diesem Bild entspricht das makroskopische Aussehen und die Farbtönung der Mamille.

5. In der Kniekehle sind die Hautfurchen und Leisten regelmässig angeordnet; die Kapillaren sind — wie immer in der Nähe von Gelenken — in reicher Anzahl in Schlingenformen zu erkennen.

6. Ueber der Wade treten die Hautfurchen nur andeutungsweise hervor, sie sind schmal. Die Kapillaren zeigen die übliche Anordnung, und sind als feine, mässig zahlreiche Schlingchen zu beobachten.

7. Die Haut des Unterschenkels wies ein etwas marmoriertes Aussehen auf: weisse blasse Stellen wechselten mit bläulich tingierten. Entsprechend dem verschiedenen makroskopischen Bild differierte auch das mikroskopische Kapillarbild:

a) Ueber blassen Hautstellen waren nur spärlich sehr feine, zarte Kapillarschlingchen zu sehen, und ganz vereinzelt einmal ein etwas starkes gefülltes Schleifchen.

b) Ueber bläulich tingierten Stellen dagegen waren die einzelnen Kapillarschlingen erweitert, und der subpapilläre venöse Plexus war deutlich durchschimmernd zu erkennen. Beides zusammen ergab makroskopisch den bläulichen Farbton der Haut.

8. Ueber dem Fussgelenk wiesen die Papillen eine schöne polyedrische Anordnung auf. Die Kapillaren waren ebenfalls sehr deutlich als kräftig gefüllte und gut entwickelte Gefässschlingen zu erkennen, wie das über Gelenken schon mehrfach hervorgehoben wurde. An Strömung und Untergrund war nichts Abnormes zu konstatieren, vereinzelt schimmerten kleine subpapilläre venöse Aestchen durch.



9. Am Fussrücken ergab sich ein recht interessanter Befund: Man erkennt wohl kleine Kapillarschlingelchen in normaler Zahl und Anordnung. Beherrscht wird aber das Bild durch das deutliche Hervortreten grösserer venöser Gefässäste (des subpapillären Plexus) mit reichlicher Anastomosierung. Man erhält ein netzartiges Bild. Schon makroskopisch zeigt die Haut des Fussrückens ein marmoriertes Aussehen, das offenbar mit Erweiterung venöser Gefässe in einzelnen Gefässen zusammenhängt; an anderen Stellen, namentlich dem lateralen Rand zu sieht man die Endschlingen der Kapillaren in schönster Anordnung und Ausbildung.

Weiter oben auf der Höhe des Fussrückens sieht man wieder viele und reichliche, horizontal verlaufende venöse Gefässäste mit reicher Verzweigung und Anastomosierung, also offenbar eine sehr ausgiebige Entwicklung der Venen des subpapillären Plexus mit ziemlicher Erweiterung schon in jugendlichem Alter. In Parentese zu diesem Befund ist erwähnenswert, dass in der Familie Neigung zu Varizen und Krampfadern bestand, auch die Mutter habe starke Krampfadern! Es handelt sich offenbar um konstitutionelle vererbbare Veranlagung zu Venenerweiterungen, die hier bei dem 16jährigen Mädchen mit der Kapillarmethode bereits nachweisbar ist!

10. Am Fussgewölbe ist die Epidermis ziemlich derb und dick. Deshalb gelingt die Aufhellung nicht vollkommen. Immerhin sieht man feine Kapillarschlingen eben durchscheinend.

11. An der Ferse kann eine Transparenz der derben dicken Epidermis überhaupt nicht erzielt und deshalb über die Kapillaren nichts ausgesagt werden.

Ueber die Topographie der Hautkapillaren ist somit zusammenfassend zu sagen: Es gelingt mit Hilfe des grossen Weiss'schen Apparates, wie auch mittels der Müller'schen Modifikation (kleiner Apparat) sehr wohl, die Papillargefässe der gesamten Körperoberfläche einer mikroskopischen Betrachtung zu unterziehen. Die Stelle am Fingernagelrand bleibt aber zunächst die geeignetste, wegen der einfachen und bequemen Adaption einerseits, des horizontalen Kapillarschleifenverlaufs und der guten Kapillarentwicklung andererseits.

An den übrigen Stellen des Körpers sind die Kapillaren meist nur als feine, kleine, je nach der physiologischen Blutdurchströmung an den verschiedenen Körperstellen verschieden zahlreiche und verschieden stark entwickelte Gefässschleifchen und Schlingchen zu erkennen. Besonders deutlich treten sie an der Brustwarze, an der Wange und besonders auch über den Gelenken, insbesondere den kleinen Finger- und Fussgelenken hervor.

Literaturverzeichnis.

1) E. Weiss, Beobachtung und mikrophotographische Darstellung der Hautkapillaren am lebenden Menschen (mit Vorwort von Prof. Dr. O. Müller). D. Arch. f. klin. Med. 1916. Bd. 119. S. 1—38. — 2) Derselbe, Das Verhalten der Hautkapillaren bei akuter Nephritis. Münchener med. Wochenschr. 1916. Nr. 26. S. 925 bis 926. — 3) Derselbe, Ueber Beobachtung der Hautkapillaren und ihre klinische Be-



deutung. Ebenda. 1917. Nr. 19. S. 609—613. — 4) Derselbe, Ebenso. Wiener klin. Wochenschr. 1918. Nr. 2. S. 41—43. — 5) Derselbe, Ebenso. Württ. med. Korr.-Blatt. 1918. Nr. 4 u. 5. — 6) Weiss u. Hanfland, Beobachtungen über Veränderung der Hautkapillaren bei Exanthemen (mit Vorwort von Prof. Dr. O. Müller). Münchener med. Wochenschr. 1918. Nr. 23. S. 607—609. — 7) E. Weiss, Eine neue Methode zur Suffizienzprüfung des Kreislaufs. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1918. Bd. 19. H. 3. S. 390—436. — 8) Derselbe, Ebenso. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung. 1919. Nr. 7. — 9) Derselbe, Beobachtung der Hautkapillaren und ihre klinische Bedeutung. Reichs-Med.-Anz. 1919. Nr. 1. — 10) Holland u. Mayer (Mit Vorwort von Prof. O. Müller). Münchener med. Wochenschr. 1919. Nr. 42. S. 1191. — 11) Schur, Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 49. S. 1564. — 12) Derselbe, Ebenda. 1917. Nr. 50. S. 1598. — 13) Saphir, Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 50. S. 1598. — 14) Arno Krüche-München, nach schriftlichen Mitteilungen an Weiss vom 8. u. 15. Februar 1918.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



VIII.

Aus der II. medizinischen Universitätsklinik der Charité zu Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus).

Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Thoraxform und Gesamtorganisation.

Von

Dr. **Max Berliner.**

In seiner allgemeinen und speziellen Pathologie der Person, Klinische Syzygiologie, weist Kraus in den ersten Sätzen darauf hin, dass wenigstens in einer bestimmten Richtung die jetzige nosologische Systematik nicht voll befriedigen kann, indem er diesen Mangel dahin auslegt, dass die heutige klinische Pathologie nicht in der richtigen Weise aus evolutionistischen, syzygiologischen und funktionellen Gesichtspunkten die Einheit und Ganzheit des Organismus, die genotypische Konstitution ebenso wie die phänotypische Integration, überhaupt das Personal-Individuelle berücksichtige, ein Umstand, der für die Klinik einen Rest von Unselbständigkeit bedeute.

In der Erkenntnis dieser Tatsache hat sich in neuester Zeit in der medizinischen Wissenschaft eine Disziplin begründet, die als Lehre von der Konstitution das Interesse immer weiterer Kreise auf sich zieht. Zwar sind die ersten Anfänge der Medizin auch zugleich die ersten Anfänge konstitutionalistischen Denkens gewesen, jedoch ist die einheitliche Betrachtungsweise[1]), wie sie uns die Hippokrateische Krasenlehre gebracht hat, durch das lokalistische Prinzip, das von Morgagni aufgestellt, durch Rudolph Virchow in der Zellularpathologie zur Grundlage der Krankheitslehre erhoben wurde, für lange Zeit verdrängt worden. Erst die bakteriologische Aera mit der auf ihr aufgebauten Immunitätsforschung vermochte der Reaktion den Boden zu bereiten zur Begründung einer neuen konstitutionellen Betrachtungsweise des scheinbar gesunden und des kranken Menschen.

Zur Entscheidung, ob ein Individuum gesund oder krank ist, vermag der morphologische Habitus allein uns nicht immer völlig sichere Anhaltspunkte zu geben. Erst die funktionelle Beurteilung, eine etwa vorhandene Störung des dynamischen Gleichgewichts des Organismus lassen eine solche Bewertung zu. Ueber die Tragweite, die Schwere und den Ablauf, kurz die Prognose des Krankheitszustandes, ferner über den aufzustellenden Heilplan können wir nur auf Grund der an anderen

1) Brugsch, Personalismus. Berl. klin. Wochenschr. 1920. Nr. 14.



ähnlich organisierten Individuen gewonnenen Erfahrungen entscheiden. Bei der unbegrenzbaren Bedeutung, die gerade für die konstitutionelle Forschung die funktionelle Betrachtungsweise hat, besteht die grosse Gefahr, dass die Morphologie ins Hintertreffen gerät; aber die Morphologie ist und bleibt für alle Zeiten das unentbehrliche Substrat für alle medizinischen Forschungsgebiete. Im Kreislauf und im Fortschreiten der Erkenntnis suchenden Wissenschaft ist die Morphologie als einzige objektive Disziplin der ruhende Pol und doch bereit, begierig und befähigt, aus den konkurrierenden Gebieten jede neue Anregung auf Existenzberechtigung zu prüfen und gegebenenfalls als wertvollen Baustein dem eigenen Gebäude einzufügen.

Das Bedürfnis, die Menschen für klinisch-medizinische Zwecke nach ihrer Organisation zu gruppieren, hat die Klinik dahin geführt auf Grund der äusseren Gesamterscheinung, also in erster Linie durch Betrachtung des Längen- und Breitenwuchses, in zweiter Linie der Weichteile, bestimmte Typen zu unterscheiden:

1. den Normalgebauten,
2. den Habitus apoplecticus,
3. den Habitus asthenicus,
4. den Habitus phthisicus,

wobei wir uns bewusst sind, dass die Uebergänge vom Habitus phthisicus über den Habitus asthenicus und den Normalgebauten zum Habitus apoplecticus durchaus fliessende sind, und dass wir eine ganze Gruppe von pathologischen Typen hier einzureihen uns überhaupt nicht bemühen dürfen.

Die grosse Schwankungsbreite im Längenwachstum der Menschen innerhalb einer Populationsgruppe ist von Pfaundler und seinen Schülern zum Gegenstand eingehender Untersuchungen gemacht worden, die folgende Ergebnisse zeitigten: Die mächtige Körperlängenvariation der Menschen ist als Zeichen der hochgradigen Domestikation anzusprechen: die Variation wird um so mächtiger, je verschiedenartiger der soziale Stand der Untersuchten, bzw. der Eltern und Vorfahren der Untersuchten ist: grosses Längenwachstum bringt keinen physischen Vorteil mit sich. Kleinwüchsigkeit an und für sich bedingt keine körperliche Minderwertigkeit. Einflüsse des Milieus sowohl während des intra- wie des extrauterinen Lebens können das Längenwachstum mehr oder minder abweichend gestalten, hauptsächlich spielen hier langdauernde Unterernährung und Störungen des endokrinen Apparates eine Rolle.

Wir stehen ganz auf dem Boden dieser Untersuchungsergebnisse, halten es aber mit Brugsch für eine praktische Notwendigkeit, über die tatsächlichen Körperlängenverhältnisse so weit uns Rechenschaft zu geben, dass wir deren wesentliche Einflüsse auf den Gesamthabitus richtig einschätzen. Danach sind als physiologische Variationsbreite für unsere Population die Längen zwischen 190 cm und 150 cm beim Manne, bei der Frau im allgemeinen etwas weniger, bis zu 138 cm anzunehmen, wobei sowohl das arithmetische Mittel wie der Häufigkeitswert bei gesunden Männern vom 22.—45. Lebensjahr zwischen 165 und 176 cm sich bewegt. Die Individuen zwischen 176 und 190 cm werden als



hochwüchsig, die zwischen 165 und 150 cm Körperlänge als kleinwüchsig bezeichnet. Was über 190 cm und unter 150 cm liegt, ist unbedingt als ausserhalb der physiologischen Breite anzusprechen. Während sich aber unter den Riesen solche finden, die zu ihrem Habitus keine oder nur geringe Abweichungen von der Norm zeigen, müssen wir alle Kümmer- und Zwergformen unbedingt als pathologisch auffassen.

Wir benötigen eine solche Klassifizierung, sobald wir uns von dem bisher üblichen Wege subjektiver Betrachtungsweise abwenden und einer präziseren Untersuchungsmethode, die lediglich auf objektiven Feststellungen beruht, wie die Messmethode, zuwenden wollen. Denn es unterliegt doch keinem Zweifel, dass die Vorstellung eines 65 kg schweren Menschen eine ganz andere Bedeutung hat, wenn wir dieses Gewicht einem Hochwüchsigen als wenn wir es einem Kleinwüchsigen zuschreiben. Auf die hohe Bedeutung von Angaben über die Körperlänge neben dem Körpergewicht zur objektiven Beurteilung des Zustandes der Körperfülle bzw. des Ernährungszustandes für Krankengeschichten, Gutachten usw. habe ich bereits in meinen früheren Arbeiten, die sich mit dem Rohrerschen Index der Körperfülle eingehender befassten, hingewiesen. Die Rohrer'sche Formel $\frac{\text{Gewicht} \times 100}{(\text{Körperlänge})^3}$ ist zurzeit die beste Formel, die es ermöglicht, sich ohne Kenntnis des Individuums doch eine zutreffende Vorstellung von seiner Körperfülle, also von seinem Ernährungszustande, zu machen.

Wenn wir diese Indexzahlen betrachten, so finden wir bei Erwachsenen eine Schwankungsbreite zwischen 0,80 und 2,30, wobei das Optimum, zugleich der Häufigkeitswert zwischen 1,25 und 1,70 zu liegen kommt. Die Individuen mit einem Index unter 1,25 sind demnach besonders schlank, die mit einem Index von über 1,70 bereits als Fettsüchtige zu betrachten. Jedes Individuum hat zu einem bestimmten Zeitpunkt eine unanfechtbar definierbare bestimmte Körperfülle, jedes Individuum durchläuft während seines Lebens Veränderungen seiner Körperfülle in wechselnd zunehmender und abnehmender Richtung, die sich durch den Index der Körperfülle am besten auch kurvenmässig darstellen lässt. Der Rohrer'sche Index ist jetzt in Deutschland an vielen Orten als Grundlage für die Auswahl der bedürftigen Kinder zur Quäkerspeisung eingeführt worden und hat vielfach Widerspruch hervorgerufen. Ohne auf die Berechtigung oder Unrichtigkeit dieser Einwendungen einzugehen, möchte ich nur darauf hinweisen, dass es mir persönlich, der ich bereits seit längerer Zeit, als die Quäkerspeisung hier eingeführt ist, mich mit der systematischen Messung usw. auch von Kindern beschäftigt habe, nicht immer möglich gewesen ist, selbst unter Zwillingen von gleicher Grösse, das Kind mit dem grösseren Gewicht ohne weiteres herauszuerkennen. Wie viel leichter muss da erst eine Massenuntersuchung, die auf eine objektive Feststellung verzichten will, Irrtümern ausgesetzt sein. Bezüglich der Verwertung des Rohrer'schen Index in einem weiteren Sinne als dem einer möglichst objektiven Vergleichung der Körperfülle bei Kindern im Wachstumsalter mögen ja gewisse Schwierigkeiten bestehen, bei dem ausgewachsenen Individuum,



das nicht mehr so schnell aufeinanderfolgendem Wechsel im Längen- und Gewichtswachstum unterworfen ist, bestehen solche Schwierigkeiten jedenfalls nicht.

Die zahlenmässige objektive Beschreibung der Organisation eines Individuums im klinisch medizinischen Sinne lässt sich aber noch weiter durchführen. Der Thorax, dessen richtige Beurteilung für die Klinik von so weitgehender Bedeutung ist, bildet auch gute Anhaltspunkte für eine prägnante Messmethode. Wenn wir bei mittlerer Atmung in Höhe der Brustwarzen mit dem Bandmass den Brustumfang messen und nach der Formel $x = \frac{\text{mittlerer Brustumfang} \times 100}{\text{Körperlänge}}$ den proportionellen Brustumfang berechnen, so finden wir beim wohlgebauten Erwachsenen Werte zwischen 50 und 55. Diese Individuen sind nach Brugsch als normalbrüstig den Engbrüstigen mit kleinerem (< 50) und den Weitbrüstigeren mit grösserem (> 55) proportionellen Brustumfang gegenüber zu stellen. Es ist festgestellt worden, dass von der Zeit des stärksten Wachstums während der Pubertätsjahre bis zum Beginn des 5. Dezenniums die Entwicklung der Individuen in die Breite ständig zunimmt, so dass mit zunehmenden Jahren die Engbrüstigen in den einzelnen Altersklassen erheblich an Zahl abnehmen. Am kleinsten wird die Zahl der Engbrüstigen bei den kleinwüchsigen (150—160 cm) Männern, am grössten bleibt sie bei den Hochwüchsigen (174—190 cm). Klein- und Mittelwüchsige zeichnen sich demnach durch eine stärkere Wuchsform in die Breite gegenüber den Hochwüchsigen aus, die Hochwüchsigen neigen zur Engbrüstigkeit. Bei einem gewissen Prozentsatz ist aber die Engbrüstigkeit zur Normalbrüstigkeit, die Normalbrüstigkeit zur Weitbrüstigkeit nach Abschluss des Längenwachstums noch entwicklungsfähig. Engbrüstigkeit, Normalbrüstigkeit und Weitbrüstigkeit sind vererbbare Eigenschaften, die teils durch langdauernde Ernährungsstörungen bzw. Störungen im endokrinen System weitgehenden Veränderungen unterworfen sind, teils aber durch geeignete äussere Beeinflussung in der Jugend (Turnen, Sport usw.) korrigierend entwickelt werden können, sofern der Gesamtorganismus nicht z. B. durch Kleinheit des Zirkulationsapparates dem hemmend entgegensteht.

Der proportionelle Brustumfang ist von so überragender Bedeutung für die körperliche Bewertung eines Individuums, dass sein Wert in keiner Weise geschmälert werden kann, wenn ich daneben noch eine Reihe anderer Kriterien stelle, die zur objektiven Erfassung des thorakalen und des Gesamthabitus eine wesentliche Rolle spielen. Der Thorax als solcher, d. h. das knöcherne Gerüst nebst allen äusseren Weichteilen, einschliesslich der Haut und den inneren Organen, ist der einzige Körperteil, bei dem die organizistische Nosologie nicht die einheitliche Beurteilung auf die Dauer hat verdrängen können. Der symmetrische gut gewölbte, dem klassischen Schönheitsideal entsprechende normale Thorax, der emphysematöse Thorax nach der einen, der asthenische, paralytische, phthisische Thorax nach der anderen Seite davon abweichend, der irreguläre rachitische Thorax, Trichterbrust, Schusterbrust, Kahnbrust sind Allgemeingut geworden und stehen vor jeder klinischen Beschreibung



pathologischer Veränderungen der Brustorgane als integrierender Teil der Krankengeschichten. Auch die Anthropologen (vgl. Martin) sehen in der Gestaltung des Brustkorbs weniger einen eigentlichen Rassencharakter als vielmehr ein konstitutionelles Merkmal, das individuell in hohem Masse variiert.

Wenn ich im Folgenden versuche, eine zusammenfassende Schilderung der Möglichkeit einer konstitutionellen Beurteilung eines Organismus auf Grund der Bildung seiner gesamten thorakalen Verhältnisse zu geben, so ist damit gegeben, dass einseitige krankhafte Verhältnisse im Sinne der Erweiterung oder Verengerung einer Thoraxhälfte als Folgen akuter Krankheiten hier keine Berücksichtigung finden können.

Als Führer bei unseren Betrachtungen diene uns das klassische Schönheitsideal des männlichen Brustkorbs. Danach muss der Thorax vor allem symmetrisch sein, die Wölbung der Rippen eine gleichmässige sein, scharfe Kanten und Einknickungen an ihrer Oberfläche sollen fehlen. Die Skapula soll in aufrechter Körperstellung mit gesenkten Armen dem Rücken flach aufliegen und nicht zu tief herabhängen. Die Schlüsselbeine sollen zwar entsprechend der Ausbildung der oberen Extremitäten kräftig entwickelt sein, aber gleichwohl bei guter Entwicklung der Muskulatur des Schultergürtels nicht zu sehr prominieren. Die Fossae supra- und infraclaviculares sollen dementsprechend nicht zu sehr vertieft sein. Der Sternovertebraldurchmesser des Thorax soll etwas kürzer als der transversale Durchmesser sein. So weit gehen im allgemeinen die Lehrbücher der klinischen Diagnostik mit ihren Forderungen. Dass der Student, der bisher nur normale und pathologische Anatomie getrieben hat, aus einer Gruppe von Menschen nunmehr die wirklich „normalen" Thoraxformen herausfindet, erscheint mir fraglich, sofern ihm nicht eine gewisse künstlerische Begabung die Auslese erleichtert. Erschwert würde ihm aber die Aufgabe, wenn er versucht, auch noch zwei weiteren Forderungen der Lehrbücher gerecht zu werden, wonach der epigastrische Winkel 90° betragen und die Schlüsselbeine horizontal stehen sollen. Für eine gleichartige Beurteilung des epigastrischen Winkels ist es nämlich unbedingt erforderlich, den Scheitelpunkt zu fixieren. Wie ich an jeden Kreisbogen unendlich viele Paare von Tangenten legen kann, die nur zueinander rechtwinklig stehen müssen, so ist auch die Möglichkeit, rechtwinklig stehende Tangenten an die beiden Rippenbogen zu legen, unbegrenzt. Es entspricht daher nur einem dringenden praktischen Bedürfnis, als Scheitelpunkt für die Messung des epigastrischen Winkels einen Knochenpunkt zu fixieren, um die Messtechnik übereinstimmend zu gestalten. Am meisten geeignet erscheint mir hierfür das untere Ende des Corpus sterni (nicht des individuell stark variierenden Processus xiphoides!). Unter der Voraussetzung dieser Technik ergibt sich als Durchschnittswert ein Winkel von 65° bei einer optimalen Breite zwischen 55° und 75° und einer Variationsbreite überhaupt zwischen 30° und 100°.

Für die Stellung der Schlüsselbeine haben unsere Untersuchungen ergeben, dass als Norm der Verlauf in schwacher Bogenlinie vom Sternoklavikulargelenk nach lateral- und aufwärts anzusehen ist, wobei ein



Winkel mit der Sagittallinie zustande kommt, der sich bei gut gewachsenen Individuen in der Breite zwischen 105° und 115° bewegt. Dieser Winkel wird bei schwächlichen Individuen dadurch kleiner, dass die Schultermuskulatur nicht mehr das schwere Schulter- und Armskelett nebst seinen Weichteilen im Gleichgewichtszustand zu tragen vermag, sondern durch den ständigen Zug überdehnt wird. Dadurch sinkt wie bei einem belasteten einarmigen Hebel das laterale Ende des Schlüsselbeins herab, so dass das Schlüsselbein gegen die mediale Senkrechte nur noch einen Winkel bildet, der bis auf 90° und weniger herabgehen kann. Je kleiner dieser Winkel wird, desto länger herabfallend erscheinen die Schultern. Diese pathologische Schlüsselbeinstellung kann aber weiter zu Trugschlüssen Anlass geben: Es erscheinen nämlich die Supraklavikulargruben in diesen Fällen auch bei ziemlich herabgesetztem Ernährungszustand nicht eingesunken, sondern eher ausgefüllt, je kleiner der bezeichnete Winkel wird; die ganze Schwere der Anomalie wird erst der Beobachtung zugänglich, wenn durch aktive Muskelanspannung die Klavikula in ihre normale Lage emporgehoben und nun eine um so tiefere Supraklavikulargrube bemerkbar wird.

Weit grösseres Interesse aber beansprucht die Beurteilung der Längenausbildung des knöchernen Thorax. Während z. B. noch in Nagel's Handbuch der Physiologie die Länge des knöchernen Thorax als individuell sehr variierend übergangen wird, hat die Klinik bereits auf die besondere Länge des phthisischen und paralytischen Thorax hingewiesen. Wir sind der Frage nähergetreten, ob tatsächlich so erhebliche Längenunterschiede bestehen oder ob die klinische Auffassung mehr eine impressionistische war, d. h. ob bei schmalbrüstigen Individuen der knöcherne Thorax tatsächlich oder nur scheinbar länger ist als gewöhnlich. Wir haben zu diesem Zweck mit Hilfe eines Stangenzirkels den Abstand von der Mitte der linken Klavikula bis zum unteren Rand der X. Rippe in der Mammillarlinie, also medial vor dem freien Ende der XI. Rippe gemessen und in Relation gebracht zur vorderen Rumpflänge (Distantia jugulo-pubica) und fanden bei einem recht verschiedenartigen Material den Durchschnittswert von proportionell 62,9 bei einer Variationsbreite zwischen 55,2 und 75. Bei einem Vergleich mit den Grössenverhältnissen der einzelnen Individuen zeigte sich, dass die niederen Werte den gut- und mittelgenährten mit normalem und breitem Brustumfang, die höheren Werte den weniger gut genährten Individuen mit Engbrüstigkeit entsprachen (vgl. Tab. I und II). Wir haben bei dieser Gelegenheit auch die vielumstrittene Frage der X. Rippe mitverfolgt und haben deren Vorkommen im Verein mit dem langen knöchernen Thorax unverkennbar häufig feststellen können. Wir sind auf diesem Wege zu der Möglichkeit gelangt, den Habitus asthenicus auch ganz objektiv durch Zahlenangaben festzustellen, eine Möglichkeit, die der Abfassung von Gutachten bisher gefehlt hat.

Demnächst erschien es von Interesse, die Exkursionsfähigkeit des Brustkorbes in Höhe des IV. Brustwirbels im Vergleich mit den objektiven Thoraxmessungen zu bewerten. Zeltner hat an seinem umfangreichen Material die absoluten Zahlen der thorakalen Exkursionsbreite fest-



Tabelle I.

Die Verteilung der proportionellen Thoraxlänge zum proportionellen Brustumfang

(126 Untersuchungen).

Proportioneller Brustumfang	Proportionelle Länge des knöchernen Thorax in Zentimetern																		
	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	73	75
44—45,9	—	—	—	—	—	—	2	—	1	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—
46—47,9	—	—	—	—	—	—	1	1	1	2	1	1	—	—	1	2	—	—	—
48—49,9	—	—	—	—	1	2	2	—	1	4	3	1	3	2	—	1	1	—	2
50—51,9	—	1	—	—	2	—	2	1	3	6	2	6	1	—	—	—	—	1	—
52—53,9	—	1	—	2	1	1	—	4	5	5	—	3	—	2	1	—	—	—	—
54—55,9	—	—	1	—	1	—	1	2	2	1	—	2	—	—	1	—	—	—	—
56—57,9	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	2	2	3	—	—	—	—	—	—
58—59,9	—	—	1	2	1	—	—	1	2	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—
60—61,9	—	—	—	—	—	—	—	—	1	2	2	—	—	1	—	—	—	—	—
62—63,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
64—65,9	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
66—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Summa	1	2	2	4	6	4	8	11	16	22	10	15	7	6	4	4	1	1	2

Von 19 Fällen mit einer proportionellen Thoraxlänge unter 61 finden sich 3 Eng-, 6 Weit-, 10 Normalbrüstige. Von 25 Fällen mit einer proportionellen Thoraxlänge über 67 finden sich 14 Eng-, 5 Weit-, 6 Normalbrüstige..

Tabelle II.

Die Verteilung der proportionellen Thoraxlänge zum Index der Körperfülle

(126 Untersuchungen).

Index der Körperfülle	Proportionelle Länge des knöchernen Thorax in Zentimetern																		
	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	73	75
—0,99	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	1	—	1	—	2	—	—	—	—
1,00—1,09	—	—	—	—	—	—	2	1	2	2	1	—	1	—	—	1	—	1	—
1,10—1,19	—	1	—	—	1	1	3	2	1	6	2	5	2	1	—	2	1	—	1
1,20—1,29	—	—	1	2	3	2	1	2	2	5	2	3	—	2	—	1	—	—	1
1,30—1,39	—	1	—	—	—	—	—	3	7	4	—	4	2	—	1	—	—	—	—
1,40—1,49	—	—	—	1	1	—	1	1	2	2	—	2	—	1	1	—	—	—	—
1,50—1,59	—	—	1	—	—	—	—	—	1	1	1	1	—	1	—	—	—	—	—
1,60—1,79	1	—	—	1	1	—	—	—	1	2	—	—	1	—	—	—	—	—	—
1.80—1.99	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	3	—	—	1	—	—	—	—	—
2,00—2.30	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Summa	1	2	2	4	6	4	8	11	16	22	10	15	7	6	4	4	1	1	2

Von 19 Fällen mit einer proportionellen Thoraxlänge unter 61 haben den Index der Körperfülle 3 kleiner als 1.20, 4 grösser als 1,60. Von 25 Fällen mit einer proportionellen Thoraxlänge über 67 haben den Index der Körperfülle 13 kleiner als 1,20, 2 grösser als 1,60.

gestellt und als Durchschnittswerte für die Männer vom 25. bis 50. Lebensjahre 5,47 cm, mit zunehmendem Alter auf 4,16 cm abfallend festgestellt. Wir haben die höchst auffallende Tatsache beobachtet, dass bei den schmalbrüstigen Individuen mit proportionell langem knöchernen Thorax die Exkursionsbreite vorwiegend grösser oder ebenso gross wie bei den normalbrüstigen, dagegen bei den weitbrüstigen meist kleiner ist. Wir neigen auf Grund unserer Beobachtungen dahin, anzunehmen,



dass bei den schmalbrüstigen Individuen mit proportionell langem Thorax die grosse Exkursionsbreite als eine adaptative Notwendigkeit aufzufassen ist, indem hier bei dem starken Längenwachstum (der nicht nur oft absolut grossen, sondern auch besonders im Verhältnis zum Brustumfang relativ sehr grossen Individuen) die stark in die Länge gewachsene bzw. gezogene Lunge sich eher in die Breite inspiratorisch aufblähen kann, als noch mehr in die Länge. Bei diesen Individuen pflegen wir denn auch trotz der theoretischen Möglichkeit einer ausgiebigen Zwerchfelltätigkeit bei der doch meist recht steilen Zwerchfellkuppel bei der Atmung vor dem Röntgenschirm oft nur ein mangelhaftes Auf- und Niedersteigen der Zwerchfellkuppel zu beobachten. Beim Normalbrüstigen mit einer mittleren Exkursionsbreite des Thorax (bei der In- und Exspiration auf der Höhe der IV. Rippe gemessen) beträgt die Zwerchfellexkursion bis zu 4 cm (Groedel), nach Müller-Seyffert bis zu 9 cm. Bei den Weitbrüstigen mit der beschriebenen Beschränkung der thorakalen Exkursionsbreite finden wir gewöhnlich ganz hervorragende Zwerchfellverschieblichkeit. Groedel bestätigt diesen Befund: „Grosse Tumoren im Abdomen, Zysten, Meteorismus, Aszites, Leber- und Milzschwellung bei Leukämie, peritoneale Ergüsse entzündlicher Art, Gravidität und Fettleibigkeit verursachen besonders in Rückenlage einen abnormen Hochstand des Zwerchfells auf beiden Seiten. Die respiratorischen Verschiebungen sind in der Regel dabei gut erhalten, oft sogar dem ungewöhnlichen exspiratorischen Hochstand entsprechend bei genügend angestrengter Inspiration besonders ausgiebig. Bei freier Beweglichkeit des Bauchhöhleninhalts ist in solchen Fällen die Verschiebung bei Lagewechsel eine besonders grosse, da in aufrechter Körperhaltung der vermehrte Bauchinhalt nach unten drängt und das Zwerchfell mit abwärts zieht.“ Auch hier liegt also eine Adaptation vor, wenn die mit Fettleibigkeit meist kombinierte Weitbrüstigkeit eine geringere thorakale Exkursionsbreite und zur Kompensation derselben eine grössere Zwerchfellatmung aufweist (Tab. III und Tab. IV).

Tabelle III.

Häufigkeitsverhältnis der Thoraxexkursionsbreite (in Zentimetern) im Vergleich mit dem Index der Körperfülle (100 Untersuchungen).

Index der Körperfülle	Thoraxexkursionsbreite in Zentimetern									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
—0,89	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
0,90—0,99	—	—	—	2	1	—	1	1	—	—
1,00—1,09	—	—	2	1	1	—	4	—	2	—
1,10—1,19	—	1	—	3	5	4	5	—	5	—
1,20—1,29	—	—	1	1	2	8	2	4	2	—
1,30—1,39	—	—	—	1	1	2	2	2	—	1
1,40—1,49	1	—	1	—	—	5	1	—	2	—
1,50—1,69	—	1	1	—	2	5	3	1	1	—
1,70—2,00	1	1	3	—	—	—	1	—	1	—
2.01—2,50	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Summa	2	3	8	8	12	26	19	8	13	1



Tabelle IV.

Häufigkeitsverhältnis der Thoraxexkursionsbreite (in Zentimetern) im Vergleich mit dem proportionellen Brustumfang (100 Untersuchungen).

Proportioneller Brustumfang	Thoraxexkursionsbreite in Zentimetern									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
—46,9	—	—	1	—	1	2	3	1	2	—
47—48,9	—	—	—	4	2	—	3	—	1	—
49—49,9	—	—	—	3	3	3	2	1	2	—
50—50,9	—	1	—	—	2	2	1	1	2	—
51—52,9	—	—	2	—	3	9	4	1	2	—
53—54,9	—	—	1	—	—	3	2	3	—	1
55—56,9	1	—	—	1	—	2	1	—	3	—
57—58,9	—	—	—	—	1	1	1	—	1	—
59—60,9	—	1	4	—	—	3	2	1	—	—
61—62,9	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—
63—64,9	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—
Summa	2	3	8	8	12	26	19	8	13	1

Auf Tab. III kommen diese Verhältnisse recht gut zum Ausdruck. Unter den 39 Individuen mit einem Index der Körperfülle unter 120 finden sich 3 mit mangelhafter und 8 mit besonders guter Exkursionsfähigkeit des Thorax. Unter den 8 fettleibigen Individuen mit einem Index der Körperfülle von mehr als 170, zeigen 5 mangelhafte, nur 2 mittlere und nur ein einziger besonders gute Exkursionsfähigkeit.

Proportioneller Brustumfang	Thoraxexkursionsbreite in Zentimetern									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Unter 46,9	—	—	—	—	—	2	1	4	—	2
47—48,8	—	—	—	—	1	—	1	4	2	—
49—49,9	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—
50—50,9	—	—	—	1	—	—	3	1	—	—
51—51,9	—	—	—	1	—	—	2	1	1	—
52—52,9	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—
58—53,9	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—
54—54,9	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
55—56,9	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
57—58,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ueber 60	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Summa	—	—	—	2	2	2	10	14	3	2

Weniger prägnant sind die Beziehungen zwischen der thorakalen Exkursionsbreite und dem proportionellen Brustumfang scheinhar auf Tab. IV. Jedoch muss in Betracht gezogen werden, dass unser Material aus den verschiedensten Altersklassen und aus dem Arbeiterstande hauptsächlich stammt, und dass die ständige körperliche Arbeit sowie das Alter zu weitgehenden Veränderungen an der ursprünglichen Thoraxform Anlass gibt. Ich habe daher diese Verhältnisse an 35 jungen Männern im 19. und 20. Lebensjahre hierunter zusammengestellt. Von

den 19 Individuen mit besonders guter thorakaler Exkursionsfähigkeit gehören 13 zu der Klasse der Engbrüstigen, 5 zu den Normalbrüstigen, nur 1 zu den Weitbrüstigen.

Während bei gewöhnlicher ruhiger Atmung bei einem gesunden normalen Mann die Lüftung der Lungen sowohl nach der Länge (Zwerchfellatmung) wie nach der Breite in mässigem Grade bereits ausreichend den physiologischen Ansprüchen genügt, muss bei körperlicher Arbeit (auch bei geistiger Arbeit) die Lunge vermehrten Ansprüchen genügen. Betrachten wir die absoluten Zahlen des mittleren Brustumfanges und die absoluten Zahlen des forciert ex- und inspiratorischen Brustumfanges, so finden wir bei kräftigen Individuen beispielsweise einen mittleren Brustumfang von 88 cm bei einer Exkursionsbreite von 85—91 cm oder 96 cm bei einer Exkursionsbreite von 93—100 cm, also den Zahlenwert des mittleren Brustumfanges annähernd in der Mitte zwischen exspiratorischem Minimum und exspiratorischem Maximum gelegen. Bei Engbrüstigen mit guter Thorakalatmung finden wir den mittleren Brustumfang aber häufig näher zum exspiratorischen Minimum gelegen, z. B. 79—82—88 cm, hier kann die mangelhafte Zwerchfelltätigkeit wieder durch vermehrte Thorakalatmung ausgeglichen werden: andererseits bedeutet eine Annäherung des mittleren Brustumfanges an das inspiratorische Maximum eine Verminderung der pulmonalen inspiratorischen Leistungsfähigkeit, z. B. 85—87—88 cm, die ihren höchsten Grad im inspiratorischen Dauerstillstand des Thorax (z. B. bei hochgradigem rarefizierendem Emphysem) erreicht, wo die Zwerchfellatmung allerdings oft infolge des dauernden Zwerchfelltiefstandes nicht mehr den Ausgleich zu schaffen vermag. Wir sind leider nicht in der Lage, bei einer einfachen physikalischen Untersuchung mit einiger Präzision den mittleren Zwerchfellstand festzustellen. Eine jedesmalige röntgen-orthodiagraphische Untersuchung, die aber auch nur die Zwerchfellkuppel zeigen würde, liegt meist ausserhalb des Interesses und dürfte bei der heutigen wirtschaftlichen Lage mit Ausnahme weniger ganz wichtiger Fälle kaum möglich sein. Immerhin gibt uns die Perkussion der oberen Lebergrenze in der rechten Medioklavikularlinie des Thorax einen Anhaltspunkt, der in Ermangelung einer genaueren Orientierungsmöglichkeit der Untersuchung wert erscheint. Nach Seifert und Müller liegt die untere Lungengrenze in dieser Orientierungslinie am unteren Rand der 6. oder am oberen Rand der 7. Rippe. Nun ist aber hinreichend bekannt, dass bei verschiedenen Phänotypen die Rippen gänzlich anders verlaufen. Der Habitus asthenicus pflegt bisweilen mit mehr oder minder stark abfallenden Rippen verbunden zu sein, der Habitus apoplecticus dagegen mit gleichmässig horizontal verlaufenden. Eine Bestimmung des Zwerchfellstandes nach den Rippen gibt uns demnach keinen genügenden Aufschluss über die Längenausdehnung der Lungen, es sei denn, dass wir gleichzeitig die Messung des knöchernen Thorax in der oben geschilderten Weise vornehmen und versuchen, daraus Schlüsse auf den Verlauf der Rippen zu ziehen. Annähernde Resultate erzielen wir jedenfalls, wenn wir den Abstand der oberen absoluten Leberdämpfung von der Mitte der rechten Klavikula mit dem Stangenzirkel



in Zentimetern bestimmen und diese Zahl in Proportion sowohl zum knöchernen Thorax als auch zur ganzen Rumpflänge berechnen. Bezeichnen wir die erstere Berechnung als Index Ll : Th, so liegen die Werte in der Variationsbreite zwischen 55,6 und 78,1 mit dem arithmetischen Mittel um 63,5. Die Werte für den Index Ll : Rumpfl. liegen in der Variationsbreite zwischen 31,8 und 49,2, das arithmetische Mittel liegt um 42,5. Eine interessante algebraische Spielerei zeigt uns dabei, dass oft das Verhältnis vom knöchernen Thorax : Rumpflänge annähernd das gleiche ist wie das vom Klavikula-Zwerchfell-Abstand zum knöchernen Thorax. Damit ist gleichzeitig gegeben, was auch in unseren Messungen zum Ausdruck kommt, dass Index Ll : Th meist parallel läuft dem Index Ll : Rumpfl. mit wenigen Ausnahmen, die in besonderen Verhältnissen begründet sind, z. B. ungleichmässigem Längenwachstum der Brust- und Lendenwirbelsäule, eine Erscheinung, die keineswegs zu den Seltenheiten gehört. Wenn es uns daher auch geboten erscheint, der ziemlich umständlichen Zahlenberechnung mit Rücksicht auf die unsichere Bestimmung des Zwerchfellstandes keine zu grosse Bewertung beizulegen, so können wir doch immerhin feststellen, dass die Zahlen nicht der vielfachen Beobachtung widersprechen, dass bei dem langgestreckten Thorax des Asthenikers häufig trotz der besonders steil emporragenden Zwerchfellkuppel die Länge der Lungen eine absolut und relativ grössere ist als bei kräftig gebauten Individuen. In ausgezeichneter Weise demonstrieren diese Verhältnisse einige Situspräparate der kriegspathologischen Sammlung der Kaiser Wilhelms-Akademie, und Herr Stabsarzt Dr. Walter Koch, der mir in liebenswürdiger Weise die Sammlung zugänglich machte, hat mir diese Befunde bestätigt. Dass wir auch bei anderen Individuen oft einen Zwerchfelltiefstand gleichen Grades finden, besonders unter pathologischen Verhältnissen, verkleinert nicht die Bedeutung dieser habituellen Erscheinung. Der weiteren Nachprüfung dieser Erscheinung müssen wir ungeteilte und vorurteilslose Aufmerksamkeit entgegenbringen. Jedoch sei schon hier bemerkt, dass eine Messung des Abstandes vom Jugulum zur Zwerchfellkuppel, selbst im Röntgenbild — da hier die Zwerchfellkuppel in der Medianlinie als Messpunkt herangezogen wird — nicht zu gleichen Resultaten kommen kann, denn die steil und tief herabtretenden Zwerchfellschenkel machen das Charakteristische aus.

Der Kliniker, der regelmässig die Astheniker neben kräftig gebauten Individuen vor dem Röntgenschirm zu durchleuchten Gelegenheit hat, macht häufig die Beobachtung, dass trotz der glänzenden räumlichen Bewegungsmöglichkeit für die Muskeltätigkeit des Zwerchfells doch die Zwerchfellatmung beim Thorax asthenicus nur eine sehr geringe ist. Die Ursache dafür ist einerseits in der Minderwertigkeit der gesamten Muskulatur, also auch des Zwerchfells, das oft nur eine ganz dünne Muskelplatte darstellt, zu suchen, andererseits mögen die Brustorgane, die teils direkt — Perikard mit Inhalt einschliesslich Aorta (Kraus), Oesophagus, Mediastinum — teils indirekt durch luftleere Kapillarräume — Pleuren, Lungen — mit der Zwerchfellkuppel in Verbindung stehen, einer noch weiteren Längsdehnung einen erheblichen Widerstand entgegensetzen. Sind es doch gerade besonders die langgewachsenen



Individuen, bei denen wir den asthenischen Wuchs finden, und ist es doch gerade das Schiessen in die Länge, welches primär eine Rolle spielt gegenüber der Minderentwicklung in die Breite, die erst sekundär mit dem Längenwachstum nicht Schritt halten konnte. Denn nur so erklärt es sich, dass wir den asthenischen Typ ungleich häufiger beim Hochwuchs als bei der kleineren gedrungenen Wuchsform finden. Bei dem normalen und gedrungenen Typ finden wir vorwiegend gut, aber nicht steil gewölbte Zwerchfelle mit guter Exkursionsfähigkeit, selbst in den Fällen starker Fettansammlung auch im Abdomen, denn entsprechend der hier gut entwickelten Körpermuskulatur stellt auch das Zwerchfell eine ansehnliche Muskelplatte dar und von seiten der nicht überdehnten, ja oft nach oben zusammengedrängten Brustorgane wird einem Tiefertreten des Zwerchfellzentrums kein Widerstand entgegengesetzt.

Unter diesen Umständen wird es begreiflich, warum auch mit zunehmenden Jahren beim Astheniker die Exkursionsfähigkeit des Thorax wohl erhalten zu bleiben pflegt, nämlich als Kompensation für die von Haus aus schlechte Zwerchfelltätigkeit; dagegen muss beim Weitbrüstigen, dessen thorakale Exkursionsbreite mit zunehmenden Jahren abnimmt, während gleichzeitig der proportionelle Brustumfang zunimmt, das Zwerchfell imstande sein, kompensatorisch einzutreten.

Es ist daher die Schlussfolgerung nicht unberechtigt, dass eine gute Zwerchfellwölbung ceteris paribus günstiger für den Träger ist als ein flacher Zwerchfellstand, da eine gute Zwerchfellwölbung an sich eine tiefere Einatmungsmöglichkeit verspricht. Andererseits weist die zu steile Zwerchfellstellung des Asthenikers darauf hin, dass die Brusteingeweide mit dem Längenwachstum der Knochen, vor allem der Brustwirbelsäule nicht genügend Schritt halten konnten: die elastische Spannung der Brusteingeweide — durch die auch das Tropfenherz, die Aorta angustior usw. bedingt werden — hält durch Zug das Zwerchfell in der stark kuppelförmigen Stellung. Die meist muskelschwachen Individuen sind oft nicht imstande, durch Kontraktion des ebenfalls muskelschwachen Zwerchfells die Zwerchfellkuppel genügend tiefer treten zu lassen, dazu kommt noch die allgemeine Hypotonie und die spezielle des Zwerchfells. Dass gerade hier körperliche Uebung, als Arbeit, Sport, Turnen usw., einen wesentlichen Ausgleich zu schaffen vermag, natürlich nur unter günstigen äusseren Lebensbedingungen als conditio sine qua non, lässt sich leicht an Mitgliedern von Sportklubs verfolgen. Gerade in der Leichtathletik finden wir häufig übermässig schlanke Figuren, die trotz ihrer Schmalbrüstigkeit über reichliche Muskulatur, trotz steilen Zwerchfellstandes über gute Zwerchfellbeweglichkeit verfügen, fast regelmässig aber Kugelherzen aufweisen. Wir sind zu der Annahme gezwungen, dass bei begünstigten Individuen unter dem Einfluss körperlicher Uebung sehr viel Gutes erreicht werden kann. Leider ist durch den unglücklich geendeten Krieg eine Einrichtung bei uns vernichtet worden, die für die Volksgesundheit von weittragendster Bedeutung war und für die ein Ersatz in veränderter und den heutigen wirtschaftlichen Verhältnissen angepasster produktiver Form unbedingt geschaffen werden muss. Die ein- bis dreijährige militärische Dienstzeit hat gerade für die städtischen, am Ende ihres Wachstums



stehenden, unter zum Teil recht unhygienischen Verhältnissen in Bureaus, Werkstätten und dgl. arbeitenden jungen Männern ganz besondere Vorteile geboten, durch die ständigen, meist nicht übermässigen körperlichen Uebungen in frischer Luft. Von wesentlichem Vorteile war dabei der ziemlich systematisch durchgeführte Austausch von Städtern aufs Land, bzw. in kleine Garnisonen. Es war eine allgemein bekannte und freudig anerkannte Tatsache, dass während der Dienstzeit die jungen Leute erheblich an Breite, d. i. Brustumfang, zugenommen haben. Da in dem Alter von über 20 Jahren ein erhebliches Längenwachstum der Rippen aber auszuschliessen ist, so ist die Breitenzunahme nur durch Vermehrung der Rippenknorpelmasse infolge Reiz und durch eine Weitung infolge Hebung der ganzen Thoraxwandung, besonders in den unteren Partien zu erklären. Damit musste gleichzeitig mit den unteren Rippen ein absolutes Höhertreten der an den unteren Rippen befestigten Zwerchfellansätze und damit eine mehr oder minder wesentliche Abflachung der steilen Zwerchfellkuppeln erfolgen. Mit der allgemeinen Zunahme der Muskelfülle setzte eine Zunahme auch der Zwerchfellmuskulatur ein, diese wieder konnte einen stärkeren Zug auf die Widerstände der Brustorgane gegen Längsdehnung ausüben, und wenn wir nun noch mit einer allerdings nicht experimentell nachweisbaren Anlagerung der übrigen Brustorgane rechnen wollen — die Anbaufähigkeit des Herzens ist ja allgemein anerkannt —, so haben wir hier einen Circulus optimus, dessen Wiederherstellung jedem, der es mit dem Nachwuchs gut meint, angelegen sein sollte. Bei der heutigen Beeinflussbarkeit der Massen wird eine zweckmässige ernsthafte Propaganda durch zielbewusste Aufklärung keine Gegnerschaft finden, und es wird lediglich eine unschwer zu lösende Aufgabe der Volkswirtschaftler sein, die körperlichen Uebungen in produktiverer Weise als in Kriegsspielen zu gestalten.

Wie erheblich die körperliche Arbeit auf die Veränderung des Brustkorbs in bezug auf seine Breitenausdehnung ist, geht aus folgender Tabelle hervor, in welcher bei Männern in Spalte 2, bei Frauen in Spalte 3 der Exkursionsbreite des Thorax in Zentimetern die Durchschnittswerte für den proportionellen Brustumfang entsprechen:

1	2	3
Exkursionsbreite in cm	Proportioneller Brustumfang bei Männern	Proportioneller Brustumfang bei Frauen
2	66,5	—
3	55,7	59,4
4	61,2	52,2
5	52,9	51,2
6	52,6	51,8
7	53,8	50,1
8	51,1	49,4
9	54,2	48,7

Bei beiden Geschlechtern wird mit Abnahme des proportionellen Brustumfanges die Exkursionsbreite grösser, jedoch ist bei den Männern, deren Thorax durch körperliche Uebung adaptativen Umformungen in höherem Masse unterworfen ist, die progressive Abnahme des propor-



tionellen Brustumfanges nicht so deutlich wie bei den weniger intensiv körperlich arbeitenden Frauen.

Zur Stützung, bzw. Kontrolle der von mir eben geschilderten Tatsachen ist bei einer Anzahl der von mir untersuchten Individuen auch die Spirometrie mit zur Untersuchung herangezogen worden. Es hat sich dabei herausgestellt, dass die muskelstärkeren Individuen bei mittlerem Brustumfange grössere vitale Atmungskapazität besitzen als die muskelschwachen, dass aber die Engbrüstigen ebenso grosse und sogar grössere Atmungskapazität aufweisen können als die Weitbrüstigen.

	1	2	3	4	5
Fall	Prop. Brustdurchmesser	Vitale Kapazität	Exkursion pCt.	Maximale Atmung pro 1 pCt. der Exkursion	pro 1 cm der Exkursion
1	46,9	3680	9,8	373	460
2	47,2	3200	10,6	310	355
3	49,1	4550	10,3	440	505
4	48,1	5100	10,0	500	570
5	46,4	3600	6,4	580	720
6	48,1	3400	10,4	320	420
7	60,0	3400	3,9	868	850
8*)	59,5	4600	9,5	485	575
9	60,8	2800	3,9	720	700
10	59,9	3400	5,0	680	680

*) Fall 8 ist ein äusserst muskelstarkes, sportlich sehr trainiertes, reges Individuum.

In Spalte 3 habe ich die Exkursionsbreite des Thorax bei tiefster In- und Exspiration im Verhältnis zum mittleren Brustumfang prozentual berechnet und in Spalte 4 das auf 1 pCt. der Exkursion kommende maximale Atmungsvolumen und in Spalte 5 pro 1 cm Exkursionsbreite angegeben. Die Unterschiede zwischen 4 und 5 sind nicht erheblich.

Gruppieren wir die Fälle, die eine vitale Kapazität von weniger als 3200 haben, so finden wir, dass die Fälle mit niedrigerer prozentueller Exkursionsbreite auch geringere vitale Kapazität aufweisen.

Fall	Vitale Kapazität	Prop. Brustumfang	Exkursion pCt.	Maximale Atmung pro 1 pCt. der Exkursion	pro 1 cm der Exkursion
1	3000	52,7	4,6	650	750
2	3075	52.4	10.5	290	340
3	2320	56,4	5.4	420	460
4	3200	47,2	10,6	310	355
5	3100	54,7	3.9	780	880
6	2400	50,7	5,9	410	480
7	2800	60.8	3,9	720	700

Wenn Fall 2 und 4 trotz der grossen thorakalen Exkursionsbreite aber nur eine so geringe maximale vitale Kapazität besitzen, so ist dies der beste Beweis dafür, dass hier eine bestimmte Ursache hemmend wirkt, nämlich die schlechte Zwerchfellbeweglichkeit, die in diesen beiden Fällen durch die vermehrte thorakale Exkursionsfähigkeit kompensiert



wird. Da, wo die thorakale Exkursionsfähigkeit und die Zwerchfellatmung gleichzeitig gut nebeneinander arbeiten, bekommen wir folgende, besonders hohe Werte:

Fall	Vitale Kapazität	Prop. Brustumfang	Exkursion pCt.	Maximale Atmung pro 1 pCt. der Exkursion	pro 1 cm der Exkursion
1	4600	59,5	9,5	485	575
2	4550	49,1	10,3	440	505
3	5100	48,1	10,0	500	570
4	4500	53,7	5,4	830	900
5	4000	53,9	9,5	420	460
6	4950	53,0	12,4	400	450
7	4500	51,7	9,0	450	500

Die prozentual geringste Vitalkapazität findet sich hauptsächlich bei Schmalbrüstigen trotz der guten Exkursionsbreite des Thorax und ist wohl zum grössten Teil durch die schlechte Zwerchfelltätigkeit zu erklären:

Fall	Maximale Atmung pro 1 pCt. der Exkursionsbreite	pro 1 cm der Exkursionsbreite	Prop. Brustumfang	Exkursionsbreite pCt.
1	320	420	48,1	10,4
2	290	340	52,4	10,4
3	370	460	46,9	9,8
4	310	355	47,2	10,6

Dagegen können, wie schon aus den vorigen Tabellen hervorgeht, trotz geringer thorakaler Exkursionsbreite, wesentlich durch kompensatorisch gute Zwerchfellatmung bedingt, prozentual hohe Atmungswerte zustande kommen.

Alles in allem geben uns die spirometrischen Untersuchungen eine gute Ergänzung zu unseren Untersuchungen, die uns eindeutig gezeigt haben, dass der Schmalbrüstige zum thorakalen, der Weitbrüstige zum abdominalen Atmungstyp tendiert, der körperlich Beste aber nach beiden Richtungen gut versorgt ist. Sollte an uns einmal die Notwendigkeit herantreten, sei es zum Wohle des Einzelnen, sei es zum Wohle des Vaterlandes, eine Beurteilung der Organisation eines Individuums vorzunehmen, so werden wir wohl schwerlich mehr diese Verhältnisse unberücksichtigt lassen können. Aber auch für die Pathologie der Lungentuberkulose scheint mir das Untersuchungsergebnis nicht ohne Bedeutung zu sein. F. Kraus sagt, dass die Disposition des extremen Hochwuchses zur Tuberkulose, über die viel geredet worden ist, wohl gar nicht existiert, nur die Tuberkulose verlaufe in Wirklichkeit in solchen Fällen eigenartig. Vorläufig waren wir klinisch, auch mit allen modernen Hilfsmitteln nicht imstande, am Lebenden die vielumstrittene Frage der Enge der oberen Brustapertur u. a. festzustellen oder einen sicheren Unterschied zwischen dem



asthenischen, phthisischen und paralytischen Thorax zu machen, die uns als Grundlage für eine Prognostik bezüglich einer möglichen oder bereits bestehenden tuberkulösen Infektion dienen könnte. Unsere Untersuchungen zeigen uns eine solche Möglichkeit: sie führen uns dahin, anzunehmen, dass der progrediente Verlauf der Lungentuberkulose bei gewissen schmalbrüstigen Individuen u. a. auch zu erklären ist durch die ständigen Alterationen, denen die vorhandenen kleinen Herde dann ausgesetzt sind, wenn bei schlechter Zwerchfellatmung die Haupttätigkeit der Lungen durch die thorakale Atmung besorgt wird, wobei jeder forcierte Atemzug zu einem besonderen mechanischen Insult des Krankheitsherdes mit konsekutiver Mobilisation führen kann, während doch in der Ruhigstellung der erkrankten Partie die Heilungsmöglichkeit gegeben wäre. Auf dieser Ueberlegung beruht ja auch die Theorie der Behandlung der Lungentuberkulose mit dem künstlichen Pneumothorax. Kennen wir doch die Fälle von Tuberkulose, die bei schmalbrüstigen, asthmatisch-emphysematösen Individuen als chronisch indurierende Form viel milder verlaufen, weil hier wegen der oft mehr oder minder vorhandenen Thoraxstarre die ständigen Insulte der Krankheitsherde durch die Atmung nicht so stark provoziert werden. Vielleicht ist überhaupt die Thoraxstarre in diesen Fällen, auch der natürliche spontane Pneumothorax, als eine Selbsthilfe des Organismus anzusehen, etwa gleich der Défense musculaire der Bauchdecken bei peritonitischen Reizungen und der reflektorischen Inaktivitätsatrophie der Muskulatur im Bereich erkrankter Gelenke. Vielleicht ist als Anfang des Versuchs solcher Selbsthilfe des Organismus bereits die frühzeitig beginnende Verknöcherung der Rippenknorpel, ausgehend von der Knorpelknochengrenze, aufzufassen, die bereits oft bei jugendlichen Individuen, merkwürdigerweise gerade von den untersten Rippen nach oben aufsteigend, röntgenologisch nachweisbar angetroffen wird. Auch einen anderen Punkt möchte ich dabei nicht unerwähnt lassen. Das Zurückbleiben und Einsinken der erkrankt gewesenen Seite nach einer Pleuritis ist bekannt. Aber auch bei kleineren lokalisierten trockenen Affektionen der Pleura kann es zu lokalen Verklebungen der beiden Pleurablätter und an dieser Stelle auch zu einer geringen sekundären Abflachung der darüber ziehenden Rippe und Einziehung der benachbarten Interkostalräume kommen. In diesem Bereich wird dann bald auch die Interkostalmuskulatur dünner, atrophisch. Solche Stellen pflegen die Aufmerksamkeit des Untersuchers auf sich zu lenken. Mir scheinen sie zugleich eine Bestätigung der obigen Auffassung zu sein.

Literatur.

1) F. Kraus, Allgemeine und spezielle Pathologie der Person. — 2) Brugsch, Allgemeine Prognostik. — 3) Derselbe, Personalismus. Berliner klin. Wochenschr. 1920. Nr. 14. — 4) F. Kraus, Adaptative Zustandsänderung und Konstitutionsproblem. Deutsche med. Wochenschr. 1920. Nr. 36. — 5) Schok, Die muskelmechanischen Momente bei der konstitutionellen Disposition zur Lungentuberkulose. Ebenda. 1920. Nr. 45. — 6) Pfaundler, Körpermassstudien an Kindern. 1914. —



7) Martin, Lehrbuch der Anthropologie. — 8) Berliner, Die Bedeutung der Anthropometrie für die Klinik. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1920. — 9) Derselbe, Normalgewicht und Ernährungszustand. Berliner klin. Wochenschr. 1921. Nr. 3. — 10) Derselbe, Ueber die Beziehungen des proportionellen Brustumfanges zum Index der Körperfülle bei männlichen Individuen im Wachstumsalter. Ebenda. 1920. Nr. 2. — 11) Corning, Lehrbuch der topographischen Anatomie. — 12) Rauber-Kopsch, Lehrbuch der Anatomie. — 13) Landois-Rosemann, Lehrbuch der Physiologie. — 14) Schulze, Lehrbuch der topographischen Anatomie. — 15) Friedenthal, Ueber das Wachstum. Ergebnisse für innere Medizin. 1913. — 16) Apert, Prager med. Wochenschr. 1911. — 17) Oeder, Das Körpergewicht des erwachsenen Menschen. Zeitschr. f. Vers.-Med. 1909. — 18) Stiller, Die asthenische Konstitutionskrankheit. — 19) Wenckebach, Ueber pathologische Atmungs- und Thoraxformen. Wiener Arch. f. klin. Med. 1920. — 20) Nagel, Handbuch der Physiologie. — 21) Zeltner, Thoraxstudien. Münch. med. Wochenschrift. 1919. Nr. 49. — 22) Groedel, Röntgendiagnostik in der inneren Medizin. — 23) F. Kraus, Körpermass und Körperproportion im Zusammenhang mit Entwicklung, Wachstum und Funktion als Gegenstand der Konstitutionslehre.



IX.

Aus der II. medizinischen Klinik der Charité zu Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus).

Untersuchungen über den Habitus der Zwerge.

Von

Dr. **Max Berliner.**

(Mit 8 Abbildungen im Text.)

Das Wort „Zwerg" ist der sprachliche Ausdruck für einen Sammelbegriff, unter dem wir alle Individuen zusammenfassen, deren Körperlänge hinter dem als Durchschnittsgrösse angenommenen menschlichen Mittelmass in erheblicher Weise zurückgeblieben ist. „Zwergwuchs" ist somit eine Bezeichnung, die für uns von lediglich symptomatischer, in keinerlei Weise aber ätiologischer oder von näher differenzierender Bedeutung ist; sie umfasst die Gesamtheit der klein gebliebenen Individuen, die, sei es aus individueller Anlage oder durch pathologisch erworbene Momente, klein geblieben sind. Sagen wir also von einem Individuum, es sei ein Zwerg, so geben wir von ihm nur eine ganz allgemeine Grössenbestimmung an, so etwa, wie wenn wir zum Beispiel von einer Niere sagen würden, sie sei klein, wobei wir uns noch keinerlei Vorstellung über Wesen und Ursache des Kleinseins machen und unter diesem sehr oberflächlichen Ordnungswort Prozesse ganz heterogener Art zusammenfassen (Paltauf).

Legen wir für die Beurteilung die Einteilung der Individuen nach ihrem Längenwachstum (Brugsch) zugrunde, so bezeichnen wir in unserer Bevölkerungsgruppe als Mittelwuchs bei Männern den häufigsten Wert von 168 bis 172 cm, die Körperlänge von 150 bis 167 cm als Kleinwuchs; alles darunter gehört in die Gruppen des Kümmer- oder des Zwergwuchses. Bei den weiblichen Individuen liegen die Grenzen der genannten Gruppen um je etwa 12 cm niedriger, so dass die Hyposomie bei Männern unter 150 cm, bei Frauen unter 138 cm zu rechnen ist.

Die in unseren Regionen vorkommenden Kümmer- und Zwergwuchsformen gehören sämtlich in das Gebiet der Pathologie, wenn wir auch häufig nicht die Ursache für das Kleinbleiben ergründen können. Das trifft aber nicht zu für die Angehörigen mancher fremder Bevölkerungsgruppen, die wir im ganzen von erheblich geringerer durchschnittlicher Körpergrösse finden als wir es im Durchschnitt gewöhnt sind. Ich denke dabei an die Lappländer aus Norwegen, bei denen die Männer eine durchschnittliche Körpergrösse von 152,3 cm, die Frauen von 145 cm haben, und vor allem an die sogenannten Zwergvölker oder Pygmäen, die als geschlossene Bevölkerungsgruppen auf der Andamanengruppe im Indischen Ozean, auf den Philippinen als Negritos und in Zentralafrika,



hier auch die Buschmänner umfassend, leben (Martin). Die männlichen Pygmäen schwanken in der Körpergrösse zwischen 130,2 und 149,6 cm, die weiblichen gehen bis zu einer Körpergrösse von 121 cm herunter. Die geringe Körpergrösse der Pygmäen ist aber keine physische Degeneration, sondern das Resultat einer Auslese unter fortwährender Einwirkung äusserer Verhältnisse, nämlich relativ geringer Ernährung bei gleichzeitiger Isolierung, wobei jedoch ausdrücklich betont werden muss, dass die geringe Ernährung für die jetzt lebenden Pygmäen durchaus nicht mehr zu gelten braucht (Schwalbe). Die Körperformen der Pygmäen sind jedenfalls vollkommen proportioniert und weisen keinerlei Zeichen für eine fortschreitende Degeneration der Rasse auf.

In unserer Bevölkerungsgruppe kommen Zwerge nur sporadisch vor, und zwar sehr selten. So können wir aus einer Statistik von J. Ranke entnehmen, dass bei militärischen Musterungen im Königreich Bayern sich unter 45421 vorgestellten jungen Männern 43 zwerghafte von weniger als 140 cm Körpergrösse fanden. Während wir bei den Zwergvölkern (Pygmäen) eine ethnologisch scharf bestimmte Rasse im Auge hatten, sind die Zwergformen unserer Landstriche pathologische oder Kümmerformen, und zwar keineswegs einheitliche, sondern bunt durcheinander gewürfelt. Da finden wir Zwerge, die durchaus wohlproportioniert, ein zierliches Ebenbild der Wohlgewachsenen sind, und andere, bei denen nur die Extremitäten so erheblich im Wachstum zurückgeblieben sind, während der Rumpf gut ausgewachsen ist und einer erheblich grösseren Wachstumsform anzugehören scheint, wieder andere, wo die verschiedensten Körperteile sich nicht haben entwickeln können und einzelne Teile unförmig gewachsen sind. Manche Zwerge haben sich bei der Geburt durchaus nicht von normalen Neugeborenen unterschieden, sondern sind früher oder später im Wachstum stehen geblieben, andere sind bereits bei der Geburt ganz erheblich kleiner gewesen; so soll der Zwerg Dabos Janos bei seiner Geburt nur 500—750 g gewogen haben (v. Hansemann).

Nur wenige Formen sind im Besitze der Zeugungskraft, während die Mehrzahl erheblichen Hypogenitalismus aufweist. Die Intelligenz unterliegt ebenfalls weiten Schwankungen, sie reicht von den Formen mit guter geistiger Entwicklung bis zu den Extremen, die nicht einmal imstande sind, ihre primitivsten Lebensbedürfnisse z. B. Nahrungsaufnahme selbst zu befriedigen.

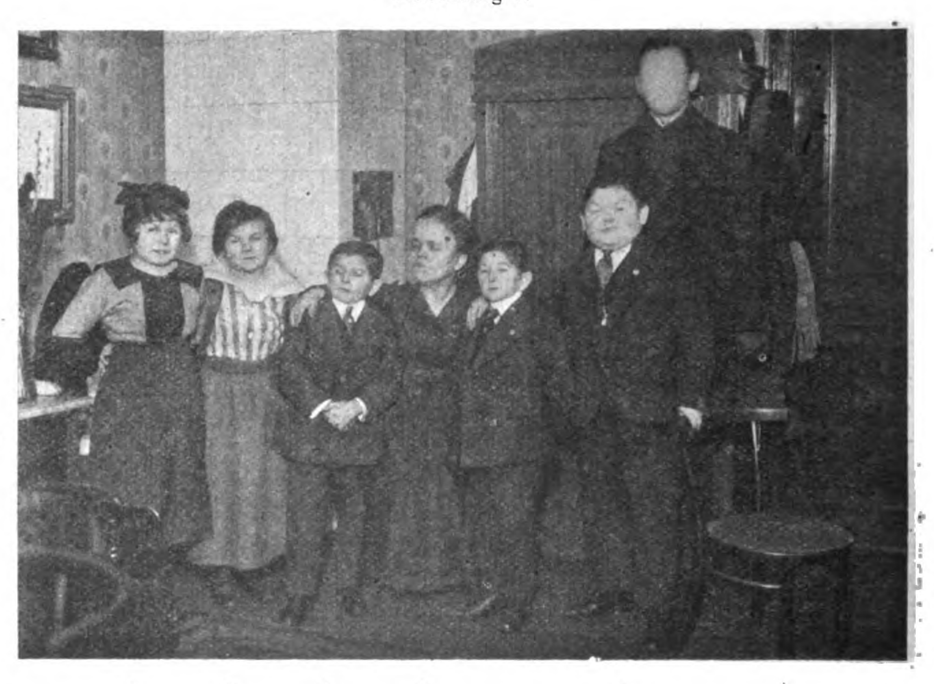
Nur wenige Beispiele aus der ungeheuren Symptomenmenge habe ich eben angeführt, um die Fülle von Verschiedenheiten im Körperbau, der körperlichen und geistigen Entwicklung anzudeuten. Erst in der letzten Zeit ist es gelungen, die mannigfaltigen Symptomenkomplexe etwas zu entwirren, dank den Fortschritten auf dem Gebiete des Röntgenwesens und vor allem der Lehre von den Drüsen mit innerer Sekretion. Trotz der bedeutenden Entdeckungen, die sowohl im Tierexperiment, als auch pathologisch-anatomisch bei Sektionen von Zwergen den Weg der Forschung als den richtigen erhärtet haben, sind wir aber noch weit davon entfernt, für jede Kümmerform uns eine Vorstellung ihrer Pathogenese zu machen, in dem einen Teil der Fälle infolge von Mangel



an greifbaren Befunden, in dem andern Teil infolge eines Ueberreichtums an solchen, sodass wir nicht imstande sind zu sagen, welches der Ausgangspunkt für die vorliegende Anomalie ist.

Im Laufe des letzten Jahres hatte ich an unserer Klinik Gelegenheit, 8 Fälle von erwachsenen Zwergen zu untersuchen. Dem grossen Interesse, das mein verehrter Chef, Herr Geheimrat Kraus, diesem Teil der Konstitutionspathologie entgegenbringt, habe ich es zu verdanken, dass trotz der grossen finanziellen Schwierigkeiten, mit denen heute jede geistige Arbeit zu kämpfen hat, eine Anzahl Röntgenuntersuchungen vorgenommen und -platten hergestellt werden konnten, die zur Klärung

Abbildung 1.



4 2 3 5 1

Grössen- und Gesamtübersicht eines Teiles der Zwerge im Vergleich zu einem normal gewachsenen 170 cm grossen Mann. Die Ziffern entsprechen der Reihenfolge in der Beschreibung.

der einzelnen Fälle doch recht bedeutend waren. Ich habe im Folgenden absichtlich nur diese 8 erwachsenen Zwerge zusammengestellt und alle jüngeren, sowie die Formen von Infantilismus und Kleinwuchs beiseite gelassen, weil ich nur bei solchen Zwergen, deren Wachstum als abgeschlossen zu betrachten ist[1]), einen Vergleich untereinander und mit dem Normaltyp unserer Bevölkerung anstellen will.

Die kleine Gruppe (Abb. 1) besteht aus 2 Männern, 1 verheirateten und 5 unverheirateten Frauen in den Altersklassen zwischen 22 und 40 Jahren. Die Körpergrösse schwankt von 109—138 cm. Darunter befindet sich ein Geschwisterpaar und zwar Bruder und Schwester. Ich gebe im

1) Allerdings ist ein langsames Wachsen bei Zwergen bis Ende des 4. Jahrzehntes beobachtet worden.



folgenden zunächst eine Schilderung des Milieus, aus dem die Individuen stammen, sowie eine Schilderung des Gesamtstatus von klinischen Gesichtspunkten aus, darnach werde ich die wichtigsten Körpermasse absolut und in Proportionen anführen, um zu prüfen, wie weit wir aus dem äusseren Habitus heraus bereits Anhaltspunkte für die Aetiologie der Wachstumsstörung bekommen.

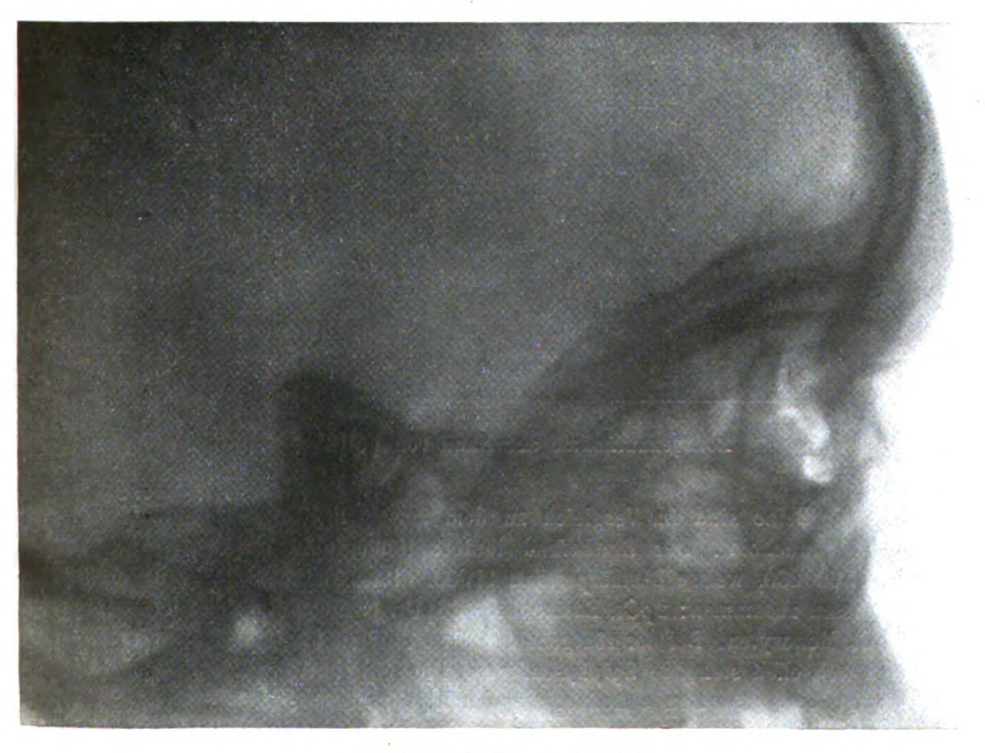
Fall 1. Joseph P., 30 Jahre alt, Mitglied einer Artistengruppe von Liliputanern; er spielt die Rolle eines Zauberkünstlers. Als 3. Kind eines Landwirts in Schlesien geboren, in dessen Familie ebensowenig wie in der Familie der Mutter jemals ein Zwergwuchs früher vorgekommen ist. 2 Geschwister sind als Kinder an Tuberkulose gestorben. Die überlebenden Geschwister sind gross und stark, bis auf eine 5 Jahre jüngere Schwester, die ebenfalls klein geblieben ist (Fall 2). Bei der Geburt von normaler Grösse und kräftig, blieb er allmählich im Wachstum zurück; mit 7 Jahren war er 95 cm, mit 14 Jahren 103 cm gross. In der Schule war er gut. Nach der Schulzeit schloss er sich einer Zwerggruppe als Artist an und war viel auf Reisen. Er wuchs bis zum 25. Lebensjahre, seitdem nicht mehr. Er ist niemals ernstlich krank gewesen.

Abbildung 2.



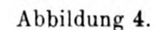
Status praesens (Abb. 2): Körperlänge 128 cm, Gewicht $40^1/_2$ kg, macht einen äusserst gedrungenen und fettreichen Eindruck. Der Kopf erscheint auffallend gross, die Nase breit und sattelförmig. Die Augen stehen ziemlich weit auseinander, die Lidöffnungen sind leicht schlitzförmig und etwas schräg-

Abbildung 3.



Schädelaufnahme zu Fall 1.

stehend. Die Zähne sind vollzählig, mittelkräftig, aber stehen unregelmässig, die Zunge ist dick, die Ohren gross. Der Rumpf erscheint im Vergleich zur Körperlänge mächtig, der Thorax nach unten ausladend. Die X. Rippe ist fixiert. Die Taille ist nicht ausgeprägt. Der Penis ist äusserst klein, das Skrotum erscheint als runzlige Hautverdickung am vorderen Ende des Damms. Die Testes sind nicht fühlbar. Scham-, Bart- oder sonstiger Haarwuchs am Körper fehlt. Die Haut ist dick, kühl, aber nicht auffallend trocken. Hände und Füsse fühlen sich


Abbildung 4.



Röntgenaufnahme der Hand von Fall 2.

kühl an. Die Beine sind im Vergleich zu dem massigen Rumpf sehr dünn, die Sprache ist eunuchoid. Der Blutbefund lautet: Hämoglobin 75 pCt., rote Blutkörperchen 5600000, weisse Blutkörperchen 11000. Das weisse Blutbild setzt sich folgendermassen zusammen: 2 pCt. Eosinophile, 48 pCt. Neutrophile, 44 pCt. Lymphozyten, 6 pCt. Monozyten. Bei der röntgenologischen Untersuchung des Skelettsystems finden sich weit offen stehende Epiphysenfugen. Die seitliche Aufnahme des Schädels (Abb 3) zeigt eine bedeutende Abflachung der Hypophysengrube mit starker Verkrümmung der Proc. clinoidei antt. und postt. Im übrigen zeigen die inneren Organe nichts Krankhaftes.



Diagnose: Zwergwuchs bei Hydrozephalus mit Druckatrophie der Hypophyse und Hypogenitalismus. Die Wachstumsstörung ist wahrscheinlich auf das Verkümmern der Hypophyse zurückzuführen. Wie weit die übrigen Symptome, auch der Hypogenitalismus, auf den Hydrozephalus oder auf die Hypophysenstörung zurückzuführen sind, lasse ich offen, ich erinnere nur an das bekannte Krankheitsbild der Dystrophia adiposo-genitalis bei Hypophysiserkrankungen.

Fall 2 betrifft die Schwester des eben beschriebenen Zwerges. Elly P. ist das 7. Kind aus derselben Familie, 25 Jahre alt und 119 cm gross. Die Kopf- und Gesichtsbildung ist ihrem Bruder sehr ähnlich. Sie ist etwas kleiner, aber im ganzen doch graziler und proportionierter gebaut als ihr Bruder, doch fallen auch bei ihr der grosse Kopf, der gedrungene Rumpf und die verhältnismässig dünnen Beine auf. Sie hat nie menstruiert, hat keine Pubes, nur sehr spärliche Entwicklung der Mammae. Auch bei ihr klaffen noch die Epiphysenfugen (Abb. 4). Die seitliche Schädelaufnahme lässt die Hypophysengrube deutlich erkennen, jedoch sind auch hier die Processus clinoidei ant. leicht usuriert. Es handelt sich offenbar um einen dem unter Fall 1 beschriebenen sehr ähnlichen, nur nicht so ausgesprochenen Symptomenkomplex.

Welches die Ursache für den wahrscheinlich doch primären Hydrozephalus mit den weittragenden Folgen ist, konnte ich nicht eruieren. Nach dem Knochenbau ist eine Rachitis als Aetiologie nicht anzusprechen. Ob eine kongenitale Syphilis eine Rolle spielt, muss ich dahingestellt sein lassen. Die Angst vor der Ausbeutung, der die Zwergartisten von seiten der Variéteagenten ausgesetzt sind und die naturgemässe Verteidigungsstellung gegenüber den normalgewachsenen und ihnen körperlich und geistig weit überlegenen Menschen — es besteht unzweifelhaft auch ein gewisser Grad von psychischem Infantilismus — liess ihren Argwohn auch während der Untersuchungen in der Klinik nicht zur Ruhe kommen; zu einer Bluthergabe für die Anstellung der Wassermann'schen Reaktion waren sie aber gar nicht zu bewegen.

Fall 3. Der 3. von mir beobachtete Fall betrifft den Akrobaten Bruno G., der im Alter von 30 Jahren eine Körperlänge von 109 cm bei einem Gewicht von 22 kg erreicht hat. Der Vater ist Fleischer, beide Eltern sind von gewöhnlicher Grösse, aber in der Verwandtschaft der Mutter ist bereits ein Zwerg vorhanden. Auch er ist bei der Geburt von gewöhnlicher Grösse gewesen, wuchs aber nur sehr spärlich, mit 18 Jahren erreichte er erst eine Grösse von 92 cm. Sein Kopf ist nicht so auffallend gross, wie in den beiden ersten Fällen, auch zeigen die Lidspalten keine abweichende Stellung, aber die Ohren stehen auffallend ab und an beiden Füssen sind die II. und III. Zehe bis zur II. Phalanx miteinander verwachsen. Die Genitalien sind schlecht gebildet, der Penis sehr klein, das Skrotum ist als runzlige Hautstelle kaum angedeutet, Testes sind nicht tastbar. Irgend welche Behaarung als sekundäres Geschlechtsmerkmal ist nicht vorhanden. Die Stimme ist eunuchoid. Der Blutbefund ist morphologisch: Hämoglobin 75 pCt., Rote 4075000, Weisse 8200. Das weisse Blutbild: 3 pCt. Eosinophile, 34 pCt. Lymphozyten, 55 pCt. Neutrophile, 8 pCt. Monozyten.

Im ganzen ist dieser Zwerg proportionierter als die vorigen Fälle. Die Schädeldurchleuchtung ergab eine deutlich umgrenzte Hypophysengrube mit Abschleifung des vorderen Proc. clinoidei, die Epiphysenfugen klaffen weit.

Auch in diesem Falle handelt es sich um einen echten Zwergwuchs, kombiniert mit einem erheblichen Hypogenitalismus; ob ein



Hydrozephalus und ein Hypopituitarismus auch hier vorliegt, wage ich nicht zu entscheiden.

Der 4. Fall betrifft die 29jährige Tänzerin Hansi H. Sie ist 120 cm gross und wiegt 27 kg. Sie stammt von grossen Eltern und ist das 2. Kind. Ihre beiden Geschwister sind ebenfalls klein. Sowohl bei der Erhebung der Anamnese wie bei der Untersuchung ist sie stark passiv resistent (eine Folge früherer häufiger Untersuchungen anderwärts). Es ist nur zu eruieren, dass sie zur Zeit ihres Schulbeginnes bereits viel kleiner als die anderen Kinder war und ihren letzten Milchzahn erst mit 21 Jahren verloren hat. Irgend welche Zeichen geschlechtlicher Reife weist sie nicht auf. Statt der Mammae hat sie ein ziemlich dickes, straffes Fettpolster. Menstruiert hat sie nie. Der Schädel weist im seitlichen Röntgenbild eine relativ gute Bildung der Hypophysengrube auf, die Epiphysenfugen der Röhrenknochen klaffen erheblich weniger als in den drei vorher beschriebenen Fällen. Der Brustkorb und Rumpf zeigen auffallende Breitenentwicklung, während die Beine unverhältnismässig schlank sind (Abb. 5).

Abbildung 5.



Fall 2. Fall 4. Fall 5.

Vergleichsweise Darstellung der Extremitäten von Fall 2, 4 und 5.

Auch hier liegt ein echter Zwergwuchs vor, der mit den vorigen bezüglich der Proportionierung des Körpers und bezüglich des Hypogenitalismus eine weitgehende Aehnlichkeit besitzt; abweichend von den vorigen sind die Epiphysenfugen in der Entwicklung zur Verknöcherung doch schon etwas fortgeschritten.

Fall 5. Einen gänzlich anderen Typ zeigt der 5. Fall (Abb. 5): Frau B. ist 40 Jahre alt, ist 118 cm gross und wiegt $44^1/_2$ kg. Sie stammt von grossen, kräftigen Eltern, ist das 5. Kind unter 7 Geschwistern, die sämtlich gross gewachsen sind. Bei der Geburt war sie gross und kräftig. Sie lernte erst spät laufen, war bereits bei Schulbeginn erheblich kleiner, als die anderen Kinder. Mit 15 Jahren begann sie zu menstruieren und zwar regelmässig. Mit 26 Jahren heiratete sie einen Mann, den sie als „rachitischen Zwerg“ bezeichnet. Ein Jahr später gebar sie ein angeblich faultotes Kind von angeblich 3 kg Gewicht nach einer neunmonatigen Schwangerschaft!

Besonders in die Augen springt ausser dem starken Missverhältnis zwischen dem kräftigen, langen Rumpfe und den kurzen, aber sehr dicken, plumpen Extremitäten der mächtige, quadratische Schädel mit den stark vorspringenden Tubera frontalia. Die Nasenwurzel ist etwas eingebuchtet, die Unterkieferpartie stark ausgebildet. Die Arme können in den Ellbogengelenken nicht ganz gestreckt werden, die 4. Finger überragen an beiden Händen die Mittelfinger, wobei alle Finger ungefähr gleich lang sind und à trident stehen. Die seitliche Schädelaufnahme zeigt einen rhachitischen (?) Hydrozephalus mit starker, abflachender Deformierung der Hypophysengrube (Abb. 6), deren vordere und hintere Begrenzung völlig wegusuriert ist; die starke Ausbuchtung des Stirnbeines tritt ebenfalls deutlich hervor. Am Skelett der Röhrenknochen[1]) fällt

Abbildung 6.



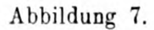
Schädelaufnahme von Fall 5.

im Gegensatz zu den 4 vorigen Fällen die völlige Verknöcherung der Epiphysenfugen auf, der Diaphysenschaft erscheint nur von kompaktem periostalem Knochen aufgebaut; infolge der Wachstumsungleichheit umfasst das becherförmig verbreiterte Diaphysenende an der Epiphysengrenze den Epiphysenknorpel, daher sind die Röhrenknochen kurz, dick, gedrungen, an den Diaphysenenden becherförmig verbreitert. Die Ossifikationslinie ist unregelmässig zackig (Abb. 7). Die Intelligenz dieser Zwergin überragt weit die der bisher geschilderten und weist keinerlei Einschränkung auf.

Diagnose: Aus der kurzen Schilderung geht deutlich hervor, dass es sich bei dieser Zwergin um eine vermutliche Vermischung einer

1) Vgl. Susslita, Beiträge zur Lehre der Chondrodystrophia usw. Zeitschr. f. Chir. Bd. 107.

Chondrodystrophia hypoplastica mit späterem rachitischen Einschlag handelt, was durch das von den Autoren, Kaufmann usw., so stark betonte Missverhältnis zwischen Rumpf- und Extremitätenlänge und die Röntgenbefunde erhärtet wird. Als Besonderheit will ich nur noch hervorheben, dass trotz der starken Ausweitung der Hypophysengrube durch den Hydrozephalus es nicht zu einem Hypogenitalismus gekommen ist. Wie weit die Schädigung der Hypophyse zu dem Zwergwuchse die


Abbildung 7.



Röntgenogramm der Hand von Fall 5.

Ursache war, soll Gegenstand späterer Betrachtungen bleiben; jedenfalls will ich hier nur noch erwähnen, dass ich in der mir vorliegenden Literatur über ein Verstreichen der Hypophysennische bei der Chondrodystrophie des Schädels nichts gefunden habe, wohl aber neigt Biedl dazu, auch für die Chondrodystrophie die Hypophysenerkrankung anzunehmen.

Der 6. Fall betrifft die 23jährige Bertha L., die bei ihrer Grösse von $122^1/_2$ cm den Eindruck eines stark im Längenwachstum zurückgebliebenen 12jährigen Mädchens erweckt. Sie ist die Tochter eines gesunden Kaufmanns, die Eltern sind gross und

kräftig, ihre 4 Geschwister erreichen gute Mittelgrösse. Sie ist das 1. Kind aus der Ehe, wog bei der Geburt 1,8 kg, war auffallend klein und schwächlich. Sie konnte erst mit 7 Jahren die Schule besuchen, da sie mit 6 Jahren erst so gross war, wie andere Kinder mit 3 Jahren. Durch häufige Krankheiten, Anginen, Masern, Scharlach, Bronchialkatarrhe usw. kam sie in der Schule nur schlecht vorwärts.

Die Intelligenz der Zwergin ist stark herabgesetzt, der Gesichtsausdruck ängstlich, sie gibt nur selten und ganz kurze Antworten auf die an sie gerichteten Fragen. Im Haushalt der Mutter hilft sie ein wenig mit beim Staubwischen u. dgl.

Der Kopf ist nicht besonders gross, scheint in besserem Verhältnis zum Gesamtkörper zu stehen, als bei den ersten 5 Fällen. Die Nasenatmung ist behindert, der Gaumen steil, die Tonsillen und lymphatischen Organe des Rachenringes aber nicht

Abbildung 8.



Röntgenogramm der Hand von Fall 6.

wesentlich vergrössert. Auffallend sind die erheblichen Zahnlücken, besonders im Unterkiefer steht nur ein einziger vorderer Schneidezahn, der auch nur noch mit einem kurzen Stückchen in der Alveolarhöhle steht, ein Bild, das dem in Ausheilung befindlichen Skorbut der Erwachsenen sehr ähnlich sieht. Solche Erscheinungen finden sich aber auch bei jüngeren Individuen und zwar tritt diese, in der Kinderheilkunde nach Möller und Barlow benannte Krankheit in engster Vergesellschaftung mit der Rachitis auf. So finden wir denn auch hier am Thorax die durch Rachitis bedingten, bekannten Einziehungen der Rippen und des Sternums in der Gegend des Zwerchfellansatzes, den rachitischen Rosenkranz an den Knorpelknochengrenzen der Rippen und die rachitischen Veränderungen an den Epiphysenfugen der Röhrenknochen, die durch Röntgenaufnahme der Hände sichergestellt sind (Abb. 8) und die sich durch ihre unregelmässige, leicht zackige Verknöcherungszone bei gut strukturierter Diaphyse sehr charakteristisch von der bei Fall 5 gegebenen Beschreibung der gleichen Teile bei der Chondrodystrophie unterscheiden.

Die seitliche Schädelaufnahme zeigt keine deutliche Veränderung der Hypophysengrube. — Die Menses sind bisher nicht aufgetreten.

Das weisse Blutbild ist von folgender Zusammensetzung: 62 pCt. Neutrophile, 31 pCt. Lymphozyten, 6 pCt. Eosinophile, 1 pCt. Monozyten.

Die Diagnose dürfte nach dem Vorausgegangenen auf Rachitis kombiniert mit Möller-Barlow'scher Krankheit lauten.

Fall 7 betrifft eine 22 Jahre alte Polin, die bei einer Körperlänge von 134 cm das Gewicht von $56^1/_2$ kg aufwies. Leider konnte hier nur ein Teil der Untersuchungen vorgenommen werden, da die Patientin nicht wieder zur Vorstellung kam. Sie ist die Tochter eines Gepäckspediteurs an der Bahn, kam angeblich als gesundes und normal entwickeltes Kind zur Welt. Mit 3 Jahren fiel sie eine Treppe hinunter und erlitt dabei so schweren Schaden, dass sie die 4 folgenden Jahre dauernd im Bett liegen musste. Seit dieser Zeit rührt ihre Wachstumshemmung. Die Periode trat mit 15 Jahren das erste Mal auf und ist annähernd regelmässig. Die Intelligenz ist scheinbar erheblich herabgesetzt. Der Rumpf und die Beine sind von ungewöhnlicher Dickenentwicklung. Es besteht ein starkes Missverhältnis zwischen den einzelnen Teilen des Körpers. Die näheren Angaben darüber s. u.

Der 8. Fall betrifft eine 26jährige Landarbeiterin aus der Gegend von Fürstenwalde. Bei einer Körperlänge von 138 cm weist sie ein Gewicht von $34^1/_2$ kg auf. Sie stammt aus einer Familie von Landarbeitern, in der alle Mitglieder ungefähr ebenso gross sind, die männlichen die Frauen allerdings um ein weniges überragend. Sie ist immer schwächlich gewesen und hat erst mit 6 Jahren laufen gelernt. In der Schule ist sie schlecht vorwärts gekommen, auch jetzt ist ihre Intelligenz noch stark eingeengt. Sie zeichnet sich gegenüber allen vorangegangenen Fällen durch die auffallende Proportionierung des Körpers aus, dessen Proportionen durchaus mit den für die Erwachsenen gefundenen Durchschnittsworten übereinkommen. Die Menses traten erst mit 19 Jahren auf, seitdem aber regelmässig, durch keine Schwangerschaft unterbrochen.

Versuchen wir nunmehr diese acht Fälle nach ihrer Aehnlichkeit zu gruppieren, so zeigen die vier ersten Zwerge, die sämtlich einer Artistengruppe angehören, ganz wesentliche Uebereinstimmungen. Die grossen Köpfe, z. T. sichere Hydrozephali, die mehr oder minder schweren Abweichungen der Form der Hypophysengrube, die offenen Epiphysenfugen jenseits des 25. Lebensjahres und der Hypo- bzw. Agenitalismus, daneben die Tendenz zum Dickenwachstum, die z. T. erheblichen Sattelnasen lassen diese vier ersten Fälle leicht in einer Klasse vereinigen. Ferner stimmen sie in dem Punkte überein, dass jedesmal nicht nur ein einziger Fall in der Familie vorliegt, sondern Fall 1 und 2 sind überhaupt Geschwister, Fall 3 hat noch drei ebenfalls klein gebliebene Geschwister. Die Wachstumsstörung ist daher wohl kaum auf nur äusserliche Momente zurückzuführen, mindestens ist in der Keimanlage bereits eine dahinführende Disposition gegeben. Auch die Intelligenz bewegt sich bei diesen vier Zwergen ungefähr in gleicher Breite; sie ist eingeschränkt. Bei der Koinzidenz der Hypophysengrubenveränderung, des Hypogenitalismus, der Neigung zur Fettsucht und der offenen Epiphysenfugen liegt es nahe, diese 4 Fälle dem hypophysären Zwergwuchs einzureihen. Damit steht auch nicht im Widerspruch, dass sie alle als normal grosse Kinder geboren und dann bald im Wachstum zurückgeblieben sind (Nanosomia infantilis v. Hansemann).



Fall 5 ist bereits in der obigen Schilderung der Krankheitsgruppe Chondrodystrophia hypoplastica zugeteilt worden.

Fall 6 zeigt eine Nanosomia primordialis mit Rachitis und Möller-Barlow'scher Krankheit kompliziert.

Fall 7 ist durch ihr Fortbleiben aus der Beobachtung nicht genügend geklärt, jedoch muss bei der Gruppierung dieses Falles damit gerechnet werden, dass dem Trauma, das sie mit 3 Jahren erlitt, erhebliche Störungen für das spätere Wachstum zuzuschreiben sind. Dafür spricht auch das Missverhältnis zwischen oberen und unteren Extremitäten.

Fall 8 betrifft einen Grenzfall zwischen proportioniertem Zwergwuchs und Kümmerform (im Sinne von Brugsch), wobei zu berücksichtigen ist, dass die ganze Familie sich durch erhebliche Kleinheit auszeichnete.

Ich lasse nunmehr die genauen Zahlenangaben folgen, die ich beim Ausmessen der acht Zwerge nach anthropometrischen Gesichtspunkten gefunden habe. Zu diesem Zwecke habe ich mir aus den in der Anthropologie gebräuchlichen Messungen diejenigen herausgesucht, die mir am wichtigsten erscheinen, um aus ihnen Anhaltspunkte für diagnostische Schlüsse der Formabweichungen zu gewinnen. Die absoluten Zahlen sind in der umstehenden Tabelle I wiedergegeben, die praktisch bedeutungsvollere Ausrechnung der Proportionen bringt Tabelle II.

Die folgenden Angaben stützen sich, sofern nicht ausdrücklich anders verwiesen wird, nur auf die Bezeichnung der Proportionen in Tabelle II.

Betrachten wir die einzelnen Fälle getrennt für sich und abstrahieren wir von der Körperlänge, so dass wir lediglich die Proportionen zur Beurteilung heranziehen, so ist Fall 8 derjenige, der am besten proportioniert ist, verglichen mit dem normalen, ausgewachsenen Individuum. Wohl zeigt der proportionelle Brustumfang eine leichte Verkleinerung (gegen das gute Mindestmass von 50), und finden sich auch im übrigen leichte Abweichungen zu Ungunsten des Trägers, aber im ganzen haben wir doch die uns geläufigen Durchschnittsproportionen (mit einer geringen Neigung zum Kümmern).

Dagegen zeichnen sich die Fälle 1—4 durch ihr erhebliches Breitenwachstum aus, das in Fall 1 sogar den Index der Körperfülle von 1,94 erreicht. Dem entspricht auch der in jedem Falle grosse, proportionelle Brustumfang, der sich zwischen 53 und 60,8 bewegt. Die Beinlänge (gemessen als Höhe des oberen Symphysenrandes über dem Erdboden) bleibt etwas unter 50 zurück; die proportionelle Armlänge erreicht bei Fall 3 eine besondere Grösse von 45, die durch seine Tätigkeit als Akrobat als Folge der erhöhten Tätigkeit der Arme zu erklären ist, während die Arme im Fall 4 nicht so sehr durch tatsächliche Kürze, als vielmehr durch das Unvermögen, die Arme zu strecken — sie sind kaum bis 150° streckbar — kurz erscheinen.

Nunmehr wenden wir uns Fall 5, der Chondrodystrophia hypoplastica zu. Das für die Körperlänge von 118 cm hohe Gewicht von $44^1/_2$ kg bedeutet eine mächtige Körperfülle, die sich auch durch den Index der Körperfülle von 2,27 ausspricht. Dementsprechend haben wir hier auch den mächtigen Brustumfang von 63,6. Arme und Beine



Tabelle I.

Die absoluten Masse.

Nummer	Name	Alter J.	Grösse cm	Gewicht kg	Mittl. Brustumfang cm	Exkursionsbreite cm	Rumpflänge cm	Spannweite der Arme cm	Bauchumfang cm	Thoraxlänge cm	Thoraxbreite cm	Beinlänge cm	Fuss cm	Wade cm	Armlänge cm	Oberarm cm	Kopf cm	Beckenbreite (Trochant.-Abst.) cm	Geschlechtsfähigkeit
1	Jos. Pop.	30	128	40 1/2	76	12	46	130	82	22	28	59	20	29	55	25	55	29	–
2	Elly P.	25	119	24	63	7	37 1/2	118	63	22 1/2	24	58	18	24	50 1/2	17/18	51	21 1/2	–
3	Bruno S.	30	109	22	63	5	34	115	70	21 1/2	24	52	18	23	49	17/18 1/2	51	21	–
4	Hansi H.	29	120	27	73	4	37	125	—	—	26	60	—	27	34	19	50	25	–
5	Frau B.	40	118	44 1/2	75	4	46 1/2	108	87	33	30	41	18	37	40	27/28	60	33	+
6	Berta L.	22	122 1/2	27	69	3	35	124	71	22	29 1/2	60	19	26	53	18/19	49	24	–
7	Minna B.	22	134	56 1/2	83	—	47	148	88	28	33	58	23	35	62	26/27	—	36	+
8	Emma L.	26	138	34 1/2	67	3	42	140	75	—	31	69	21	26	56	20	49	27	+

Tabelle II.

Die proportionelle Berechnung aus den absoluten Massen der Tabelle I.

Nummer	Name	Alter J.	Grösse cm	Gewicht kg	Index d. Körperfülle (Rohrer)	Proportioneller Brustumfang	Proportionelle Beinlänge	Proportionelle Rumpflänge	Proportionelle Armlänge	Prop. Spannweite der Arme	Brustindex	Stammbreitenindex	Proportioneller Bauchumfang	Fusslänge: Beinlänge	Wadenumfang: Beinlänge	Oberarmumf.: Armlänge	Prop. [illegible]
1	Jos. P.	30	128	40 1/2	1,94	59,4	46.1	35,9	43	113	143	103.5	64	33,9	49,2	43,6	43
2	Elly P.	25	119	24	1,42	53	48,8	31,5	42,4	109	150	89,6	53	31	41,4	33,7	42
3	Bruno S.	30	109	22	1,69	57,8	47,7	31,2	45	105,2	148	87,5	64,2	34,6	44,2	34.7	46
4	Hansi H.	29	120	27	1.56	60.8	50	30,8	—	104 1	118	97,2	—	—	45	52,9	41
5	Frau B.	40	118	44 1/2	2,27	63,6	34,8	39,4	39	91,5	153	110	73,8	28,8	90,1	67,5	50
6	Berta L.	22	122 1/2	27	1,46	56 2	49	28,6	43,3	101	150	81,5	58	31,7	43,3	34	40
7	Minna B.	22	134	56 1/2	2,34	62	43,3	35	46,3	110,2	139	109	65,6	39,6	60,2	42	–
8	Emma L.	26	138	34 1/2	1,33	48,5	50	33,5	40,5	101,5	143,6	87,2	54,3	30,4	37,8	34	35
9	Vergl.-werte	5-9	125,3	24,4	1,25	47,9	49,2	30,5	41,7	97,3	141,6	85,3	49	31,75	40,3	33,9	41

sind entsprechend der Aetiologie dieses Zwergwuchses, die in einer Erkrankung der Knorpelknochengrenze liegt und die Wachstumshemmung an den Extremitäten bedingt, exorbitant kurz, die proportionelle Armlänge beträgt nur 39, die proportionelle Beinlänge sogar nur 34,8 (gegen ungefähr 50). Dabei zeichnen sich die Umfänge der Arme sowohl wie der Beine durch ihre grossen Werte auch in den Proportionen aus. Die proportionelle Rumpflänge ist entsprechend den kurzen Gliedmassen um so grösser, und der Kopfumfang beträgt mehr als die Hälfte der Körperlänge. An dieser Stelle möchte ich nochmals auf die gute Intelligenz und Geschlechtsfunktion hinweisen.

Bei Fall 6 finden wir Proportionen, die im wesentlichen dem kindlichen Typ sich nähern, jedoch ist die Breitenentwicklung, besonders



durch den proportionellen Brust- und Bauchumfang gekennzeichnet, hier weit über den kindlichen Durchschnittstyp vergrössert. Die Geschlechtsfunktion ist nicht ausgebildet.

Die grösste Schwierigkeit der Registrierung bildet Fall 7, einmal, weil durch das Fortbleiben der Patientin der klinische Status nur unvollkommen ist, vor allem aber, weil hier offenbar durch das in früher Kindheit erlittene Trauma ganz besondere Verhältnisse geschaffen sind, die nur einzelne Körperteile erheblich im Wachstum hemmten, wodurch andere Körperteile unverhältnismässig gross erscheinen. So finden wir auch ein Körpergewicht und ein Dickenwachstum, das nur durch die lokalen Wachstumsstörungen bedingt und noch unverhältnismässiger und grösser ist, als bei der Chondrodystrophie, wo ebenfalls lokalisierte Wachstumshemmungen die ausschlaggebende Rolle spielen. Wir finden einen über den Durchschnitt hinausgehenden, langen Rumpf, weit über das Mittel hinausreichende Arme, aber erheblich verkürzte Beine, wenn auch nicht in dem hohen Grade, wie bei der Chondrodystrophie. Die Geschlechtsfunktion ist gleichfalls ausgebildet, und der Stammbreitenindex (Verhältnis der grössten Beckenbreite — gemessen an dem Trochanterenabstand — zu der grössten Schulternbreite — gemessen am Abstand der Akromien) zeigt ebenfalls, wie bei der Chondrodystrophie — im Gegensatz zu den übrigen weiblichen Zwergen durchaus weibliche Proportionen.

Es erhebt sich jetzt die Frage, ob die Zwerge in ihrem Habitus auf einer kindlichen Entwicklungsstufe stehen geblieben sind, also ihre Proportionen ähnlich den kindlichen sich verhalten, oder ob ein solcher Zusammenhang nicht besteht. Ich habe zu diesem Zwecke die gleichen Messungen, wie an den Zwergen, auch an einer Anzahl der unsere Poliklinik besuchenden Kinder mit gleicher Körperlänge vorgenommen, und zwar fand ich bei Kindern vom 5. bis 12. Lebensjahre Körperlängen von 105—138 cm. Da es sich bei diesen Kindern, die unsere Poliklinik aufsuchen, nur um Kinder aus bestimmten sozialen Schichten, und zwar nicht nur um akut kranke, sondern auch z. T. konstitutionell minderwertige handelt, so sind die aus dem mir vorliegenden Material von 20 Kindern errechneten Mittelwerte nicht etwa als bindende für die Berliner Bevölkerung anzusehen, sondern sie haben lediglich Vergleichsinteresse; ich führe sie hier an, da ich wohl mit Recht annehme, dass die von mir angewandten Messungen sich noch nicht einer grossen Verbreitung erfreuen und infolgedessen vergleichbare Durchschnittswerte fehlen. Die errechneten Werte habe ich in Tabelle II, Fall 9, aufgeführt. Vergleichsweise führe ich hier noch die Werte an, die Schwerz für die einschlägigen Verhältnisse angibt. Dort finden wir ebenfalls zwischen dem 5. und 12. Lebensjahre Grössen von 103—139 cm bei einem Index der Körperfülle, der mit zunehmenden Jahren von 1,32 auf 1,18 herabgeht, eine relative Länge der vorderen Rumpfwand, schwankend zwischen 26,6 und 31,8, eine relative Armlänge von 41,9—43,1.

Mit Ausnahme des Falles 8, über dessen Proportionen bereits oben eine grosse Aehnlichkeit mit denen des erwachsenen Normotypes festgestellt ist, zeigen die Fälle 1—4 und 6 gewisse Anklänge an den kind-



lichen Habitus, wobei die grosse Körperfülle den Hauptanteil an der charakteristischen Proportionierung hat, demnächst der in Fall 1, 2 und 3 erhebliche, vergrösserte Kopfumfang. Einen völligen Mangel solcher Proportionierung finden wir in den Fällen 5 und 7, bei denen die Körperfülle beinahe das Doppelte der errechneten Werte für gleichgrosse Kinder ausmacht. Wenn wir nach Quételet die Körpergrössen und Gewichte annehmen und darnach den Index der Körperfülle berechnen, so bekommen wir beim Neugeborenen den Mittelwert 2,79. Mit zunehmendem Längenwachstum sinkt der Index der Körperfülle allmählich, um bei einer Körpergrösse von 1,17—1,22 m als Mittelwerte durchschnittlich nur noch 1,30—1,39 zu betragen. Im weiteren Wachstum sinkt der Index der Körperfülle aber noch mehr, so dass wir beim Elfjährigen bei einer Körpergrösse von etwa 132 cm den kleinsten Durchschnittswert von 1,19 als Index der Körperfülle finden. Später, nach Beendigung der Periode des stärksten Längenwachstums, findet ein langsames aber stetiges Zunehmen des Index der Körperfülle trotz weiteren Längenwachstums statt, bedingt durch die nunmehr beginnende Breitenentwicklung; aber beim gesunden Menschen werden auch nicht annähernd solche Werte erreicht, wie wir sie in der Kindheit finden, vielmehr liegt der Durchschnittswert zwischen 1,35 und 1,50, geht aber beim „kurzen, gedrungenen Typ“ auch höher. Unsere Zwerge (mit Ausnahme von Fall 8) sind also auf einer Entwicklungsstufe vor dem stärksten Längenwachstum stehen geblieben und haben ausserdem noch im Breitenwachstum Fortschritte gemacht. Die Hemmung des Längenwachstums ist in unseren Fällen z. T. allein auf die Hypophysenveränderungen im Sinne einer Hypofunktion zurückzuführen, z. T. vielleicht ausserdem noch auf lokale Schädigungen in den Wachstumszonen der langen Röhrenknochen (Fall 5, 6, 7). Da, wo wir die Hypophysenschädigungen als wesentliche Ursache annehmen (Fall 1, 2, 3, 4), gewinnt dieses an Wahrscheinlichkeit noch durch das Syndrom des Hypogenitalismus und die reiche Fettanlagerung am Rumpf, auf die ich bei der Schilderung des Status bereits gebührend hingewiesen habe.

Noch auf zwei Punkte möchte ich die Aufmerksamkeit lenken, und zwar besonders deshalb, weil sie, aus der klinischen Beschreibung der Fälle herausgegriffen, leicht zu falschen Schlüssen führen können, und weil sie gleichzeitig ein Beweis dafür sind, dass trotz schärfster Beobachtung für die exakte Schilderung solcher Anomalien, sowie überhaupt bei der Erhebung der klinischen Befunde noch mehr die absoluten Messungen am Körper in Anwendung kommen sollten, als es bisher üblich ist.

Bei den Fällen 1—4 habe ich bei der Schilderung des Gesamthabitus gesagt, dass die Beine dieser Zwerge im Verhältnis zum ganzen Körperbau auffallend schlank erscheinen. Trotzdem ersehen wir aus der Bezeichnung des Verhältnisses zwischen Wadenumfang und Beinlänge, dass bei allen 4 Zwergen der Wadenumfang grösser, im Fall 1 besonders viel grösser ist, als bei Kindern von ähnlicher Körpergrösse, und dass das Verhältnis zwischen Oberarmumfang und Armlänge sich parallel verhält. Ein normal gewachsenes Kind von ähnlicher Körperlänge würde



bei solchen Extremitäten recht plump aussehen; bei den Zwergen wird dieser Eindruck durch die mächtige Körperfülle kompensiert.

In den Fällen 5 und 7, wo die Extremitäten, besonders die unteren, bereits beim ersten Blick durch ihre ungewöhnlichen Formen auffallen, erreichen die Wadenumfänge im Verhältnis zur Beinlänge Werte, die die kindlichen Werte um 50—125 pCt. übersteigen, was für den Fall 5 wiederum zur Härtung der Diagnose Chondrodystrophie beiträgt.

Die Nutzanwendung dieser Untersuchungen kommt in Betracht für den Fall 7, bei dem uns infolge des Fortbleibens der Patientin nähere klinische Angaben fehlen. Hier ergibt sich aus dem Vorhergehenden nunmehr zwanglos, dass es sich um einen Zwergwuchs handelt, der vermutlich nicht rein hypophysärer Natur sein kann, da kein Ausfall der Geschlechtsfunktion besteht. Für eine hypophysäre Beteiliguug spricht das mächtige Dickenwachstum, das zu einem Index der Körperfülle von 234,2 geführt hat, bei einem proportionellen Brustumfang von 62,0. Die ursprünglich normale Entwicklung des normal geborenen Kindes ist im dritten Lebensjahre durch ein schweres Trauma gehemmt worden. Es wäre denkbar, dass dieses Trauma einerseits eine mehr minder lokalisierte Schädigung des wachstumsfördernden Teiles der in eine kleine Knochengrube versenkten Hypophyse hervorgerufen hat, andererseits durch das Trauma Störungen an den Wachstumszonen der langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten herbeigeführt worden sind; denn nur durch diese letztere Erklärung ist es begreiflich, dass die Beinlänge im Verhältnis zur Gesamtkörperlänge erheblich verkürzt, die Rumpflänge und die Armlänge im Verhältnis zur Gesamtkörperlänge wesentlich vergrössert sind.

Es wäre uns in diesem Falle demnach gelungen, lediglich aus einigen Körpermassen und der Anamnese die Klassifizierung dieses ganz besonderen Typs vorzunehmen und einen Einblick in die Ursachen für das völlige Fehlen jeder Proportionierung zn bekommen.

Bereits 1902 hat Hansemann bei der Beschreibung des „Vogelmenschen" Dabos Janos darauf hingewiesen, dass eine Einteilung der Zwerge nach ihrem Entwicklungszustande bei der Geburt eine Nanosomia primordialis und eine Nanosomia infantilis unterscheiden lässt, dass eine andere Art der Einteilung proportionierte und nichtproportionierte Zwerge unterscheidet. Nimmt man als Vergleich den normal gewachsenen, gleichaltrigen Menschen, so dürfte die Zahl der „wirklich proportionierten" Zwerge (vgl. Fall 8) sehr klein sein. Die Mehrzahl der Zwerge scheint am Ende des Wachstums mehr zum kindlichen Typ im Sinne einer früheren Entwicklungsstufe hinzuneigen, sie zeigen aber eine charakteristische Breitenentwicklung, die sie erheblich von gleichgrossen Kindern unterscheidet. Ich schlage für diese die Bezeichnung „disproportionierte" vor.

Bei den „völlig unproportionierten" Zwergen betrifft das Missverhältnis meist nur einzelne, erkrankt gewesene Körperteile, z. B. bei der Chondrodystrophie die Extremitäten und den Schädel, während andere Körperteile, in dem obigen Beispiel der Rumpf, für sich relativ wohlgebildet und den Jahren entsprechend funktionstüchtig ist.



Noch eine Frage dürfte von Interesse sein, nämlich die Fortpflanzungsfähigkeit der Zwerge und die Vererbbarkeit des Zwergwuchses.

In zahlreichen Fällen, in denen meist neben einer Hypofunktion der Hypophyse eine erhebliche Entwicklungshemmung der Geschlechtsorgane zustande kommt, die bei beiden Geschlechtern morphologisch wie funktionell besteht, kommt es überhaupt nicht zur Zeugung. Dagegen ist diese eine gewöhnliche Erscheinung bei den rachitischen und chondrodystrophischen Zwergen. Besonders sind aus der Literatur (Charpentier, Porak, Decroly u. a.) solche Fälle von Fortpflanzung bei chondrodystrophischen Zwergen bekannt. Auch die von mir als Fall 5 beschriebene chondrodystrophische Zwergin hat ein, allerdings totes Kind nach neunmonatiger Schwangerschaft geboren.

Der Chondrodystrophie gebührt besonderes Interesse dadurch, dass die Vererbbarkeit der Krankheit sichergestellt ist und zwar konnte Glässner diesen Zwergwuchs bei den männlichen Nachkommen in vier Generationen feststellen, in denen die Frauen normal waren. Einen andern Fall teilt Falta mit, wo in einer Familie Vater, Sohn und Tochter chondrodystrophisch waren, während die Mutter normale Statur besass. Nicht unerwähnt möchte ich in diesem Zusammenhange die auffallende Familienähnlichkeit der chondrodystrophischen Zwerge lassen.

Während bei der familiären Chondrodystrophie die Frage der Vererbbarkeit bejahend gelöst ist, ist sie bei den übrigen Formen von Zwergwuchs noch recht ungeklärt. Wir müssen die Konstitution und damit den Habitus der Zwerge als das Produkt auffassen aus der keimplasmatischen Anlage und den individuell somatischen Verhältnissen, bedingt durch die intra- und extrauterinen Einflüsse auf die Entwicklung des Individuums. Wenn, wie im Fall 8, eine ganze Familie innerhalb ihres Wohnkreises durch Kleinheit auffällt, so ist zweifellos der Zwergwuchs in der keimplastischen Anlage gegeben. Schwierig wird die Lösung da, wo, wie in Fall 1—4 und 6, die Eltern normale Grösse haben, während ein Teil der Nachkommen in der Grösse zurückbleibt. Hier könnte im ersten Augenblick der Schein erweckt werden, als ob ein Mendelismus vorliegt; den möchte ich aber ablehnen, da Zwerge dieser Art sämtlich nicht zeugungsfähig sind; wir müssen also hier von der keimplasmatischen Anlage absehen und die individuell somatischen Verhältnisse, zu denen auch eine Erkrankung der Mutter während der Gravidität mit Einfluss auf den Konsensus der Drüsen mit innerer Sekretion als Regulatoren des Wachstums zu rechnen sind, als Ursache beschuldigen. In den 4 ersten Fällen dürfte die Schädigung die Hypophyse betroffen haben, da wir sowohl eine Veränderung der Hypophysengrube im Röntgenbild mehr minder deutlich nachgewiesen haben, als auch im Habitus die Ausfallserscheinungen des Hypopituitarismus beobachtet haben, während in Fall 6 bereits während des intrauterinen Lebens die Wachstumshemmung so manifest geworden ist, dass das Kind bei der Geburt auffallend klein war und nur 1,8 kg wog.

Ist die Wachstumshemmung, die im Fall 7 von uns angenommen wird, traumatisch bedingt, also eine zufällig erworbene Eigenschaft, so sind wir zu der Annahme berechtigt, dass bei der bestehenden Ge-



schlechtsfähigkeit der Zwergin deren Nachkommen wieder von normaler Gestalt sein werden.

Wenn auch durch Kombination von vielen Faktoren, sei es bereits kongenital, sei es durch Störung der das Wachstum regulierenden Drüsen mit innerer Sekretion, sei es durch äussere Einflüsse, die verschiedensten Mischformen und Uebergänge zwischen den einzelnen Typen des Zwergwuchses zustande kommen, so wird es doch meist möglich sein, die wichtigsten Lokalisationen der Schädigung zu erkennen. Dass auf diesem Wege die genaue Untersuchung des Habitus mit den uns von der Anthropologie gegebenen Methoden nützliche Dienste leistet, glaube ich durch die vorliegende Arbeit bewiesen zu haben.

Literaturverzeichnis.

1) Kraus u. Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie. — 2) Martin, Lehrbuch d. Anthropologie. — 3) Brugsch, Allgemeine Prognostik. — 4) Paltauf, Der Zwergwuchs. — 5) v. Hansemann, Echte Nanosomie. Berl. klin. Wochenschr. 1902. — 6) Biedl, Innere Sekretion. — 7) Falta, Erkrankungen der Blutdrüsen. — 8) Bauer, Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. — 9) Schwalbe, Stellung der Pygmäenvölker in der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Globus. Bd. 98. S. 53. — 10) W. Schoh, Die Lehre vom Kretinismus. — 11) Schwerz, Untersuchungen über das Wachstum des Menschen. Arch. f. Anthrop. 1911. — 12) Groedel, Röntgendiagnostik. — 13) Aschoff, Lehrbuch der Pathologie. — 14) Berliner, Die Bedeutung der Anthropometrie für die Klinik. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1920. — 15) Brugsch u. Schittenhelm, Lehrbuch d. klinischen Untersuchungsmethoden.

X.

Aus der medizinischen Universitätsklinik in Kiel
(Direktor: Prof. Lüthje †).

Anaphylaxieversuche am überlebenden Darm.

Von

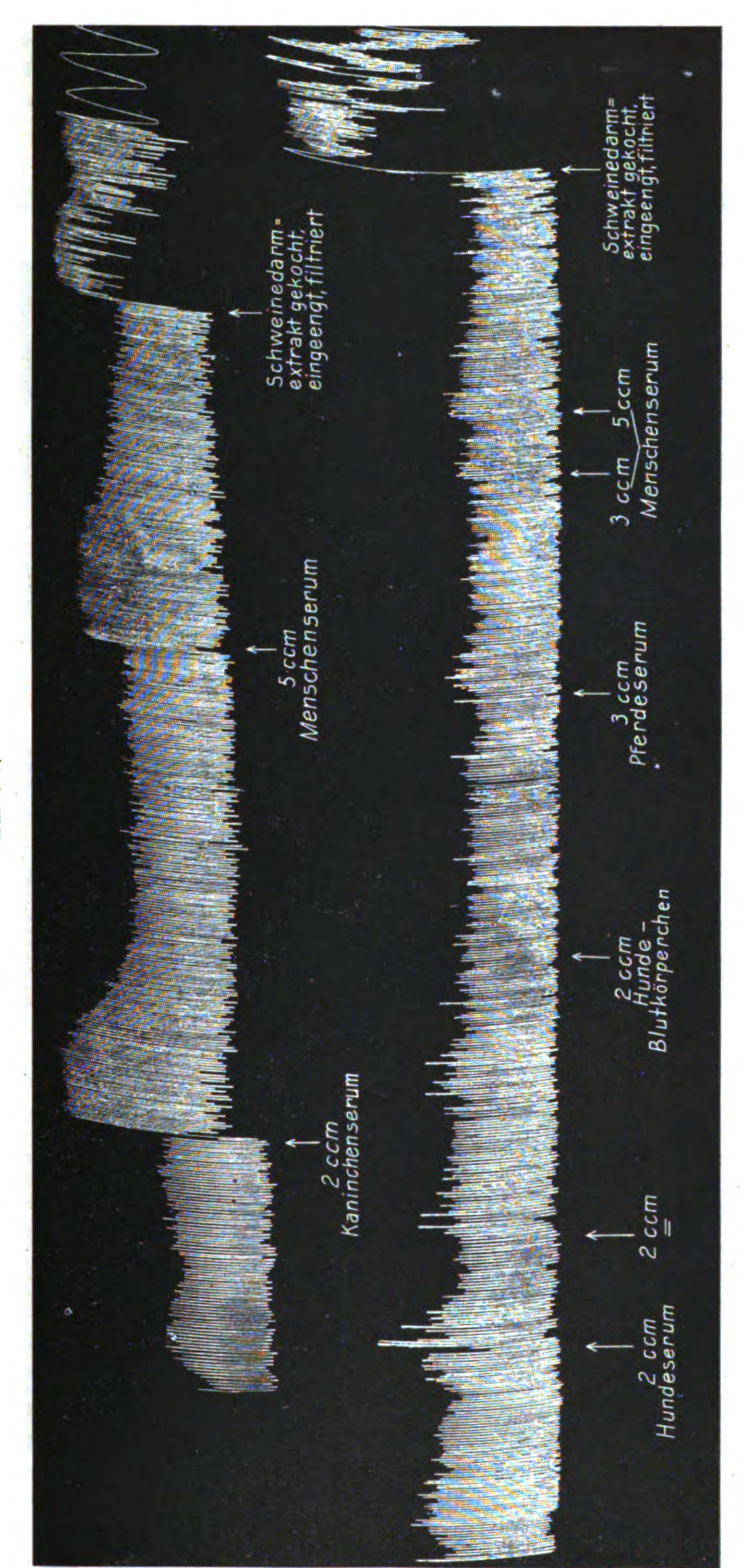
H. Schlecht und **W. Weiland.**

(Mit 11 Kurven im Text.)

In früheren Untersuchungen (1) konnte gezeigt werden, dass das motorische Geschehen am Magen-Darmkanal anaphylaktischer Tiere charakteristische Veränderungen gegenüber dem normalen Ablauf der Darmbewegungen zeigt; wir bedienten uns zur Feststellung derselben des Röntgenverfahrens. Die einheitlichen Resultate der damals angestellten Versuche waren am Dünndarm folgende: Im Anschluss an die Injektion eine ausserordentlich lebhafte Zunahme sowohl der rhythmischen Segmentationen, als auch vor allem auch der Peristaltik, jedoch ohne vorzeitige Entleerung des Inhalts in den Dickdarm. Diese Phase gesteigerter motorischer Erregung wird ziemlich rasch abgelöst von einem zweiten Stadium der Ruhigstellung des Dünndarms in Kontraktion; nach $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunden tritt unter allmählicher Erholung wieder die regelrechte Bewegung ein.

Im Winter 1913/14 setzten wir unsere weiteren Untersuchungen fort, die sich auf Beobachtungen am überlebenden Darm und in einigen Versuchen am lebenden Tier, dem ein Bauchfenster angelegt war, erstreckten. Die Untersuchungen nahmen wir an Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden vor; wenn auch im anaphylaktischen Symptomenkomplex die Beteiligung des Darmtraktus hauptsächlich bei Hunden vorhanden ist, so eigneten sich die Kaninchen aus technischen Gründen besser zum Studium der Wirkung anaphylaktischen Serums auf den überlebenden Darm; anderseits waren Meerschweinchen mit ihren Darmveränderungen nach unseren Röntgenversuchen in den charakteristischen Erscheinungen nicht von denen der Hunde unterschieden.

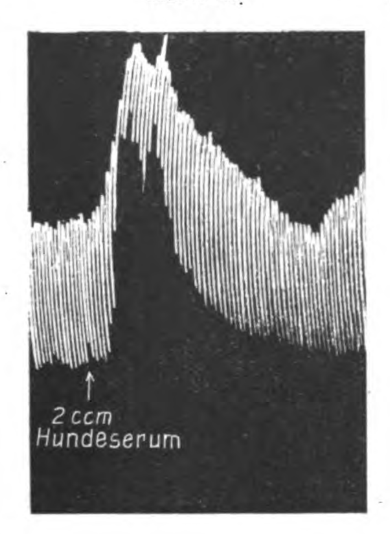
Durch die Kriegsverhältnisse verschob sich die Veröffentlichung unserer Versuche bis jetzt; zwischenzeitlich ist nur eine Arbeit von Dold und Bürger (2) erschienen, die unter den Einwirkungen des sogenannten Anaphylatoxins die Wirkung arteigenen und artfremden Serums auf den isolierten Darm prüften. Sie kommen zu dem Schluss, dass alle Sera verschiedenster Tiere, frisch und steril oder gelagert, mit Bakterien digeriert, aktiv oder inaktiviert, auf den isolierten Darm von Kaninchen und Meerschweinchen eine gleichmässig tonussteigernde Wir-


Schweinedarm-extrakt gekocht, eingeengt, filtriert
5 ccm Menschenserum
2 ccm Kaninchenserum
Schweinedarm-extrakt gekocht, eingeengt, filtriert
3 ccm 5 ccm Menschenserum
3 ccm Pferdeserum
2 ccm Hunde-Blutkörperchen
2 ccm =
2 ccm Hundeserum

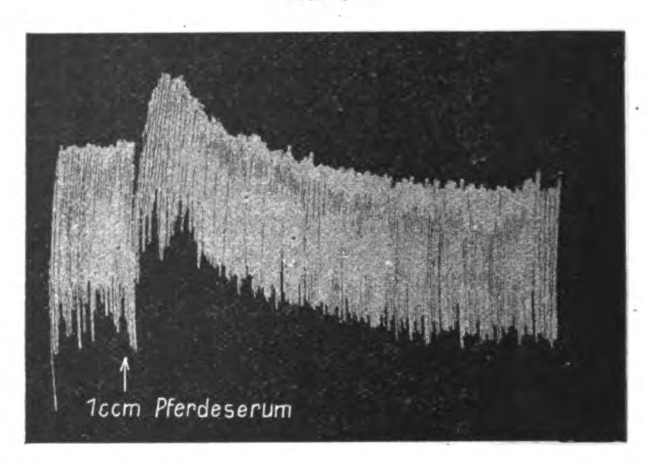
Kurve 1.

kung haben. Unter dieser regelmässig zu beobachtenden Tonussteigerung kommt es in den meisten Fällen nach einer anfänglichen Verkleinerung der Darmbewegung zu einer erheblichen Vergrösserung der Ausschläge

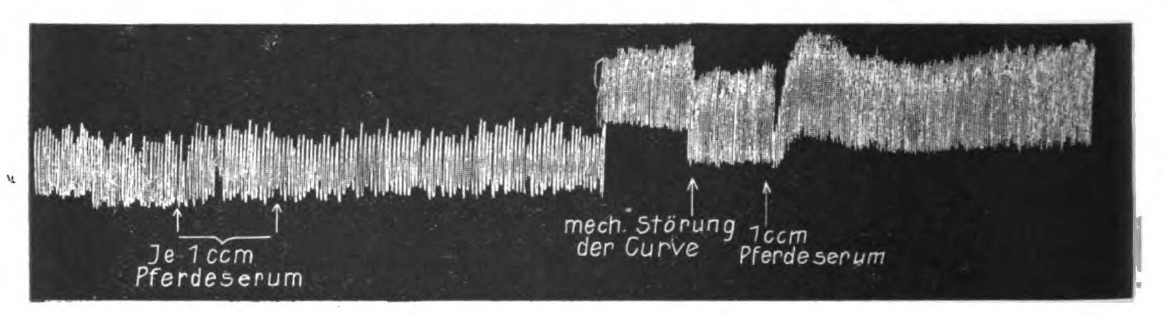
Kurve 2.



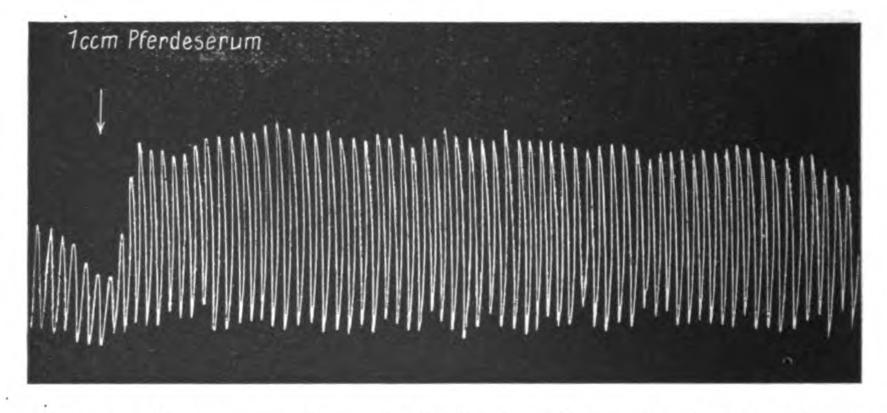
Kurve 4.



Kurve 3.



Kurve 5.



(analeptische Wirkung). Das mit Bakterien digerierte Serum (sog. Anaphylatoxin) zeigt gegenüber dem normalen Serum keine besondere Wirkung. Von den Eigenschaften der tonussteigernden Serumstoffe nennen die

Autoren besonders ihre Stabilität hohen Temperaturen gegenüber und ihre Fähigkeit, dialysabel zu sein.

Bei unseren Versuchen bedienten wir uns der Technik, wie sie von Neukirch (3) im Institut von Magnus benutzt wurde; die Sera waren frisch oder steril aufgehoben; das Serum anaphylaktischer Tiere stammte von Kaninchen, Hunden und Meerschweinchen, die nach den für den klassischen anaphylaktischen Versuch gültigen Regeln sensibilisiert und reinjiziert waren. Die Bauchfenster waren angelegt nach der Methode von Katsch und Borchers (4).

Aus einer Gesamtzahl von 50 Untersuchungen geben wir im nachfolgenden einzelne charakteristische Bilder der von uns erhaltenen Resultate. Wir begannen unsere Versuche mit der Feststellung der Wirkung normalen Serums verschiedener Tiere in einmaliger oder mehrmaliger Einwirkung auf die gleiche Darmschlinge; es handelt sich ausnahmslos um isolierte Kaninchendärme (Kurve 1—5 und 11).

Aus diesen Kurven geht hervor, dass die von uns untersuchten Sera von Mensch, Pferd, Hund und Kaninchen in ihrer Wirkung auf den isolierten Kaninchendünndarm inkonstant sind. In einem Teil der Versuche erzielten verschieden grosse Mengen der einzelnen Sera verschiedene Wirkungen, indem entweder eine Tonussteigerung mit Erhöhung der Fusspunkte der Kurve oder eine deutliche, länger dauernde Vergrösserung der einzelnen Ausschläge eintrat. In einem anderen Teil fehlten diese Reaktionen völlig; dabei war sowohl die Behandlung der zur Schreibung benutzten Därme als der verwendeten Sera in allen Fällen die gleiche. In einigen Versuchen wurde dem Darm schliesslich Schweinedarmextrakt zugesetzt, der nach den Angaben des einen von uns [Weiland (5)] hergestellt war; es zeigte dann der Darm eine sehr kräftige Reaktion, so dass er sich als ungeschädigt und reaktionsfähig erwies.

In einer zweiten Versuchsreihe versuchten wir festzustellen, wie sich der überlebende Darm gegenüber dem Zusatz von Seren verhält, die frisch im anaphylaktischen Schock befindlichen Tieren entnommen sind. Bei diesen Versuchen erzielten wir ausnahmslos einen Ausschlag von erheblicher Grösse genau in der gleichen Form wie er in Kurve 4 dargestellt ist. Dabei war die Wirkung bei Mengen von 0,5—3,0 ccm (grössere Mengen haben wir nicht angewandt) bei den Seren der verschiedenen Tiere (Hund, Meerschweinchen, Kaninchen) stets gleich und nach mehrmaligem Zusatz, sowie nach Wasserwechsel erfolgte immer die gleiche Reaktion.

In weiteren Versuchen handelte es sich um die Einwirkung des Serums anaphylaktisch gemachter, im Schock getöteter Tiere auf den überlebenden Darm desselben Tieres (Kurve 6 und 7).

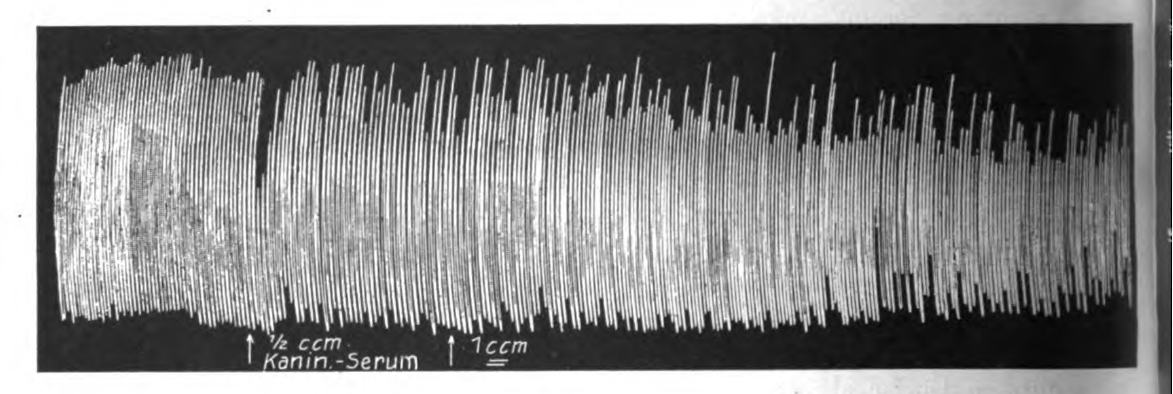
In allen diesen Versuchen war die Wirkung die gleiche wie bei normalen Därmen und normalen Seren, wie denn überhaupt die Wirkung anaphylaktischen Serums auf den anaphylaktischen Darm ebenso nachliess wie die erregende Wirkung von Giften oder Darmextrakten auf ihn. Nur in einem einzigen Versuch (Kurve 8) war die Wirkung etwas abweichend, indem der Tonus des Darmstückes dauernd zunahm und die Kontraktionen ständig kleiner wurden. Wir sahen darin eine gewisse



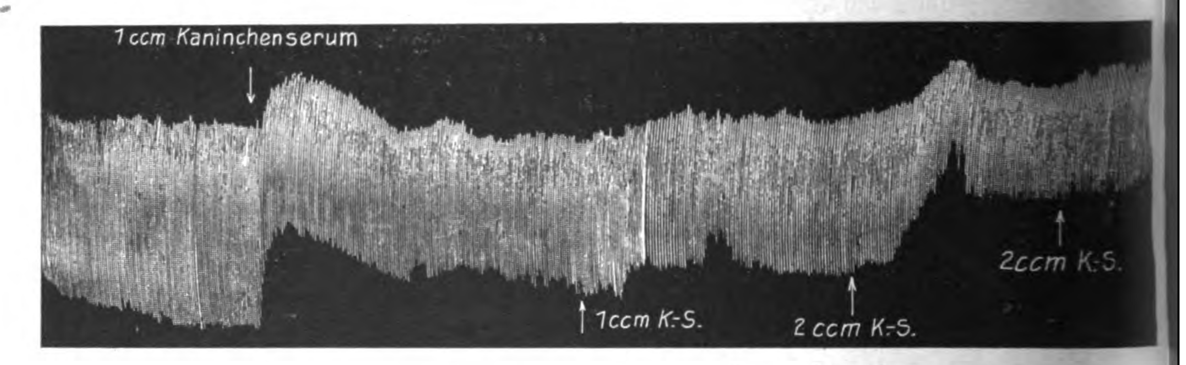
Aehnlichkeit mit dem Verhalten des Darmes in toto, wie wir es im Röntgenbild beobachteten; doch gelang es nicht, den Darm zu einem Stillstand in einer Art Kontraktionszustand zu bringen.

Schliesslich seien noch zwei Kurven angeführt von schreibendem Darm, dem steigende Mengen des Serums des gleichen, anaphylaktischen Tieres zugesetzt waren; der normale Hundedarm verhielt sich ähnlich wie es eingangs vom Kaninchendarm gezeigt wurde. Hier fehlt die Tonussteigerung ganz, vielleicht könnte man in der unteren Kurve eine Wirkung ähnlich der von Dold und Bürger sogenannten anaphylaktischen finden; gross ist sie jedenfalls nicht (Kurve 9).

Kurve 6.



Kurve 7.



Eine Einwirkung endlich des Serums von Tieren im Stadium der Antianaphylaxie konnte auch, wenn es in grösseren Mengen dem schreibenden Darm zugeführt wurde, nicht gefunden werden (vgl. Kurve 10).

Nur wenige Versuche machten wir mit der Anlegung des Bauchfensters nach Katsch und Westphal am Meerschweinchen; wir gingen dabei so vor, dass wir einem sensibilisierten Tier (Meerschweinchen) ein Bauchfenster anlegten, etwa 5 Stunden nach der Operation, nachdem die Tiere sich einigermassen erholt hatten, die Reinjektion vornahmen und den Ablauf der Darmbewegung beobachteten. In einigen Fällen blieb bei den anscheinend durch die Operation geschädigten Tieren der Schock ganz aus, in anderen, wo er eintrat, wurden dem Auge des





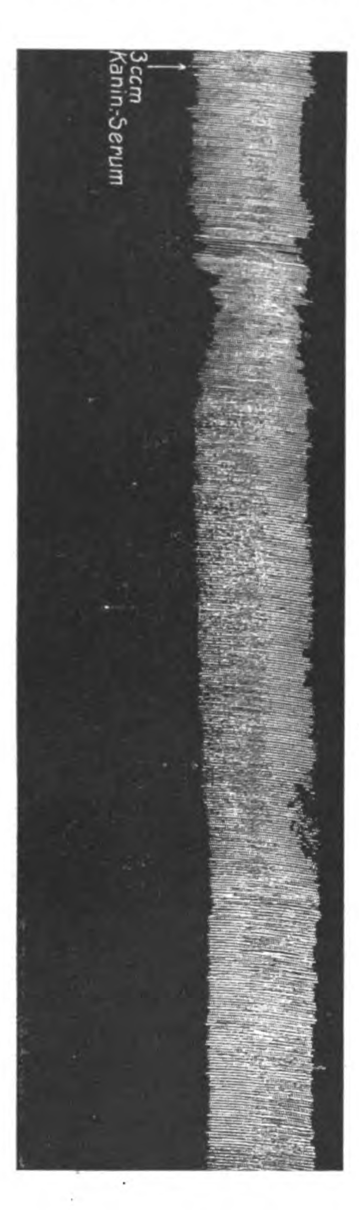
Kurve 8.

Kurve 9.

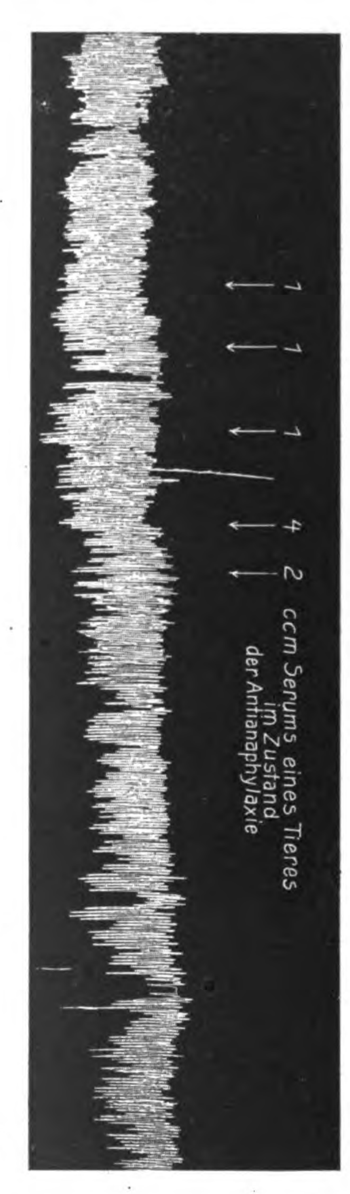
Beobachters die gleichen Motilitätsstörungen sichtbar, wie sie indirekt bei der Betrachtung im Röntgenschirm zu sehen waren.

Fassen wir unsere Versuchsergebnisse kurz zusammen, so sind es folgende:

1. Die Wirkung von Serum von Mensch, Pferd, Hund, Kaninchen in frischem, abgelagertem und inaktiviertem Zustand




Kurve 11.



Kurve 10.

auf den überlebenden Kaninchendarm ist inkonstant unter gleichen Versuchsbedingungen; tritt sie ein, so besteht sie in einer Tonuserhöhung mit Erhebung der Kurvenfusspunkte über das ursprüngliche Niveau oder in einer erheblichen Vergrösserung der Einzelausschläge; diese Wirkung



lässt nach einiger Zeit nach. Erneuter Zusatz bewirkt dann erneute Wirkung.

2. Anaphylaktisches Serum hatte diese tonussteigernde Wirkung auf normalen Darm in allen diesbezüglichen Versuchen. Die Wirkung ist ganz uncharakteristisch und unterscheidet sich in keiner Weise von der des Normalserums.
3. Anaphylaktisches Serum ist in seiner Wirkung auf den überlebenden Darm des gleichen Tieres ebenso inkonstant wie das normale Serum auf den normalen Darm.

Abgesehen von den bereits eingangs zitierten Versuchen von Dold und Bürger über die anaphylaktische Reaktion an isolierten Organen hat vor allem und als erster bereits Schulz (6) an glatten Muskelfasern aus dem Darm, dem Uterus, der Blase und der Aorta experimentiert. Schon Muskelfasern normaler Tiere ziehen sich bei Zusatz von artfremdem Serum zusammen, doch waren die Kontraktionen kräftiger bei Organen sensibilisierter Tiere, wenn das entsprechende Antigen zugesetzt wurde. Aehnliche Versuche unternahmen Friedberger und Mita (7) an anaphylaktischen Froschherzen. Dagegen konnten Friedberger und Kumagai (8) am isolierten Darm präparierter Tiere keine höhere Empfindlichkeit konstatieren gegenüber dem zur Sensibilisierung verwandten Eiweiss. Untersuchungen von Cesaris-Demel (9), Lannoy (10), Zlatogoroff und Willanen (11) am isolierten Herzen präparierter Tiere ergaben einen deutlichen Ausschlag, insofern als die Organe sensibilisierter Tiere auf Zusatz des betreffenden Antigens sehr kräftig mit typischen Störungen (Tachykardie, Herabsetzung des Schlagvolumens, diastolischer Stillstand) reagierten. Dale (12), Nattoff (13) und Weil (14), welche am überlebenden Uterus arbeiteten, sahen regelmässig eine rasche kräftige Kontraktion gegenüber Spuren von Serum, das zur Sensibilisierung verwandt wurde. Dale fand aber, dass auch der Uterus normaler Tiere durch normales Serum eine geringe stimulierende Wirkung erfuhr. Die Kontraktionen der Uteri sensibilisierter Tiere waren momentaner, sehr rasch abklingend und der Darm zeigte nachher keine Störung mehr.

Unsere Untersuchungen am überlebenden Darm zeigen jedenfalls, dass wesentliche Unterschiede zwischen der Einwirkung von normalem Serum und von Serum anaphylaktischer Tiere auf normalen Darm nicht bestehen und dass auch die Reaktion des sensibilisierten Darms durchaus inkonstant ist und gegenüber der Reaktion des normalen Darms auch auf normales Serum keine prinzipiellen Unterschiede aufweist. Es ist uns nie gelungen, einen Vorgang zu erzielen, der den in unseren Röntgenversuchen (l. c.) dargelegten Zustandsänderungen und motorischen Störungen am Darm ähnlich gewesen wäre, insbesondere auch nicht den Stillstand in Kontraktionsstellung zu erreichen. Auch Friedberger gibt an, dass der Darm sensibilisierter Tiere, wenn er auf den Zusatz von Antigen mit kurzer Kontraktion reagiert hat, stundenlang normal weiter schlägt. Wir stehen mit unseren Versuchen im Gegensatz zu Massini (15), der eine spezifische Reaktion des sensibilisierten Darms annimmt und



das Ausbleiben weiterer Kontraktionen bei erneutem Zusatz von Antigen als Antianaphylaxie auffasst.

Man darf wohl aus dem negativen Ausfall unserer Versuche weiter schliessen, dass der Angriffsort des anaphylaktischen Reaktionskörpers, der die in unseren Röntgenversuchen charakteristischen Darmerscheinungen hervorruft, nicht lokal im Darm an den hier liegenden selbständigen nervösen Zentren zu suchen ist. Er spricht in gewissem Sinne auch gegen die Annahme der lokalen Entstehung des anaphylaktischen Giftes in der Darmwand[1]).

Literaturverzeichnis.

1) Schlecht und Weiland, Der anaphylaktische Symptomenkomplex im Röntgenbilde. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1913. Bd. 13. — Verhandlungen des Kongr. f. innere Med. 1913. Bd. 30. — 2) Dold und Bürger, Ueber die Wirkung des sog. Anaphylatoxins, sowie arteignen und artfremden Serums auf den isolierten Darm. Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. 1914. Bd. 78. — 3) Neukirch, Arch. f. Physiol. Bd. 147. — 4) Katsch und Borchers, Aerztl. Verein zu Hamburg, 30. 4. 1912. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 38. — 5) Weiland, Arch. f. Physiol. Bd. 147. — 6) Schultz, Physiological studies in anaphylaxis. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1910. Bd. 1. — 7) Friedberger und Mita, Die Anaphylaxie des Frosches. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1911. Bd. 10. — 8) Friedberger und Kumagai, Demonstration von Giftwirkungen mit Hilfe graphischer Methoden. Zentralbl. f. Bakteriol. Ref. Bd. 54. Beiheft 39. — 9) Cesaris-Demel, Sulla riproduzione della Shock anafilactico sul cuore isolato di coniglio e di cavia. Arch. per le Scienze med. 1912. Bd. 36. S. 323. — R. Accad. med. Torino. 18. 2. 1910. — 10) Lannoy, De l'action d'un sang héterogène et de ses élémentes sur le coeur isolé du cobaye. Compt. rendu de Soc. de Biol. Bd. 70. u. Compt. rendu. 1914. Bd. 72. S. 403 u. 815. — 11) Zlatogoroff und Willanen, Ueber die Wirkung von Heilsera auf das isolierte Kaninchenherz. Russky Wratsch. 1911. Nr. 40. — 12) Dale, The anaphylactic reaction of plain muscle in the Guinea pig. Journ. of Pharm. and exp. Ther. 1913. Bd. 4. S. 167 u. 517. — 13) Nattoff, Versuche am überlebenden Uterus des anaphylaktischen Meerschweinchens. Inaug.-Dissert. Berlin 1913. — 14) Weil, Journ. of med. Research. 1915. Bd. 32. — 15) Massini, Zeitschrift f. Immunitätsforsch. 1916. Bd. 25. S. 179.

1) Bei der Korrektur dieser Arbeit möchten wir auf die uns jetzt — Abschluss der Niederschrift Winter 1918/19 — zugänglichen Arbeiten von J. W. le Heux (Pflüger's Archiv, Bd. 173, 179) aus dem pharmakologischen Institut zu Utrecht hinweisen, der das Cholin als Hormon der Darmbewegung feststellte und z. B. für die wechselnde Atropinwirkung auf den überlebenden Darm den wechselnden Gehalt der Darmwand an Cholin als Erklärung gibt. Vielleicht ist dieser Umstand auch für die von uns beobachtete inkonstante Wirkung von verschiedenem Darm heranzuziehen.



XI.

Beiträge zur Erklärung der Wirkung der bei Diabetes mellitus gebräuchlichen Mehltage und deren praktische Konsequenzen.

Von

Dr. **Nikolaus Róth,**

Adjunkt der III. medizinischen Klinik in Budapest.

(Mit 8 Kurven im Text.)

I.

Die Erklärung jener empirisch festgestellten Wirkung, welche v. Noorden dazu veranlasste, in die Therapie des Diabetes die Hafermehltage einzuführen, ist trotz der vielen Untersuchungen noch nicht klargestellt. Bei den Untersuchungen Blum's erwies sich jedoch, dass das Hafermehl keine spezifische Wirkung hat, und durch Weizen-, Korn- oder Gerstenmehl, bei gleichmässiger Verfertigung und Dosierung, ganz gut ersetzbar ist. Diese Beobachtung wurde von mehreren bestätigt (Magnus-Levy, Baumgarten, Rolly, Róth usw). Nach der allgemeinen Auffassung besteht die geeignete Wirkung der Mehltage nicht in der verschiedenen Konstitution der Haferstärke, sondern einesteils in der vorbereitend toleranzerhöhenden Wirkung der vorausgegangenen kalorien- und eiweissarmen Gemüsetage, welche schon durch die Vermeidung des tierischen Eiweisses noch begünstigt wird — andererseits spielt die Art der Zubereitung eine bedeutende Rolle, welche Rolle Strauss so erklärte, dass die Mehlarten in Form von Buttersuppen schlechter resorbiert werden und auch die Ueberschwemmung des Blutes durch Zucker langsamer vor sich geht.

In meiner im Jahre 1913 erschienenen Arbeit (Untersuchungen über Mehltage bei Diabetes, Wiener klin. Wochenschr., 1913) dachte ich daran, ob nicht in der Wirkung der Mehlsuppe die zur Zubereitung benutzte grosse Menge Butter, welche die Stärkekörnchen überzieht und dadurch den Prozess der diastatischen Wirkung erschwert, eine grosse Rolle spielt. Auf solche Weise käme der gebildete Zucker in kleineren Mengen zur Resorption und wäre leichter ausnutzbar. Die in vitro durchgeführten Experimente bestätigten jedoch diese Annahme nicht.

Eher können wir annehmen, dass der Chemismus des Darminhalts eine Rolle spielt. Nachdem es eine physiologisch festgestellte Tatsache ist, dass die Fette eine vermehrte Gallensekretion bewirken, ist es fraglich, ob hier nicht die in die Mehlsuppe gegebene Butter eine Rolle spielt. Um das experimentell zu beweisen, untersuchte ich die diastatische Spaltung verschiedener Mehlgattungen in galligem Medium und es erwies sich, dass die diastatische Wirkung in diesem Medium einer Hemmung unterliegt.

Jene Erfahrungen, welche man auf der III. med. Klinik Budapest machte, und auf welche mein Lehrer, Professor Koranyi, die Aufmerksamkeit lenkte, brachten die wichtige Rolle der Zubereitung der Kohlenhydrate bei der diätetischen Behandlung von Zuckerkranken immer mehr in den Vordergrund. Die Erfahrungen intelligenter Diabetiker, sowie die in Sanatorien gemachten Erfahrungen, wiesen auch dahin, dass der Organismus des Diabetikers dieselbe Kohlehydratmenge auf verschiedene Weise verträgt, wenn dieselbe verschieden zubereitet wurde. Der Diabetiker reagiert verschieden, wenn er dasselbe Kohlenhydratquantum in Brot, Flecken oder in Form eines anderen Gebäcks erhält. Diese Reaktion zeigt sich in der Zuckerausscheidung und in der Menge der ausgeschiedenen Ketonkörper. Scheinbar zu gleichen Resultaten führt die verlängerte Zeit des Kochens bei aus gleichen Mengen verfertigten Mehlsuppen. Wenn die Mehlsuppe mit Butter kürzere Zeit gekocht wurde, als es die von Noorden gegebene Vorschrift bezweckt, so konnte man nicht jenes Resultat erreichen, wie wenn das Kochen die erwünschte Zeit (5 Stunden) lang dauerte.

Nach diesen praktischen Erfahrungen untersuchten wir, ob nicht dasselbe Kohlenhydratquantum bei verschiedener Zubereitung in Hinsicht der Ausnutzung bzw. Verbrennung schon beim Kohlenhydratstoffwechsel des normalen Menschen eine Abweichung zeigt. Es ist wohl eine allgemein bekannte Tatsache, dass ein Material, welches dieselbe Zusammensetzung, aber verschiedene Qualität hat, schon beim normalen Menschen auf verschiedene Art verwertet wird. Die Qualitätsunterschiede kommen in Hinsicht der Magenmotilität, der Zerlegung, der Resorption in Betracht, die auf verschiedene Art zubereiteten Materialien können als verschiedene physiologische Reize wirken und verschiedene Reaktionen hervorrufen, wenn auch deren Zusammensetzung unverändert bleibt.

Nach diesen Ueberlegungen untersuchte ich im ersten Teil dieser Experimentserie, inwiefern das gleiche, auf verschiedene Art zubereitete Kohlehydratquantum die durch längere Zeit untersuchte Kurve des Respirationsstoffwechsels bei normalen Menschen beeinflusst. Die Experimente wurden auf folgende Weise ausgeführt:

Bei einem ganz normalen Individuum, welches an dem Tag vor dem Experiment normale gemischte Kost erhielt und, von 6 Uhr Nachmittag angefangen, keine Nahrung zu sich nahm, wurde am Tage des Experiments die Hungerwerte mit dem Zuntz-Geppertschen Apparat festgestellt, dann wurden während 8 Stunden stündlich der Verbrauch



des O_2, die Zunahme der CO_2, d. h. des R. Q. festgestellt bei folgender Einrichtung:

1. Tag. Nach Verzehrung eines aus 300 g Weizenmehl bereiteten Weckens.
2. „ Nach Verzehrung eines gleichen mit 100 g Butter bestrichenen Weckens.
3. „ Nach Verzehrung eines aus 300 g Weizenmehl und 100 g Butter bereiteten Brotkuchens.
4. „ Nach Verzehrung einer aus 300 g Weizenmehl und 100 g Butter bereiteten Mehlsuppe (1/2 Stunde lang gekocht).
5. „ Nach Verzehrung einer aus 300 g Weizenmehl und 100 g Butter verfertigten Mehlsuppe (1 Stunde lang gekocht).

Die Experimente wurden mit Intervallen von 4—5 Tagen ausgeführt. Parallel mit den respiratorischen Untersuchungen wurde auch die Schwankung des Blutzuckerspiegels während des Experiments nach Bang's mikrochemischer Methode festgestellt, und zwar in den ersten drei folgenden Stunden, dann in der fünften bzw. siebenten Stunde.

Die Resultate der Untersuchungen bei normalem Individuum zeigen die folgenden Tabellen:

Tabelle I.

Datum	Anfang	Dauer	Atmungszahl p. Min.	Luftmenge p. Min.	O_2-Abnahme	CO_2-Zunahme	O_2-Verbrauch	CO_2-Abgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen	Blutzucker
	des Versuchs				in der Ventilationsluft p. Lit.		pro Min. ccm				pCt.
1918											
30. 5.	6^{50}	9 Min. 45 Sek.	13	5,367	3,97	3,51	203,5	190,8	0,816	Nüchternwert	—
30. 5.	7^{13}	10 „ 29 „	13	5,089	3,74	3,26	190,0	165,7	0,871		—
30. 5.	7^{50}	9 „ 2 „	13	5,467	4,19	3,27	229,0	180,9	0,789		0,063
30. 5.	8^{58}	10 „ 44 „	13	5,206	4,30	3,37	233,8	175,4	0,783	Nach 1 Stunde nach Einnahme 300 g Weizenmehl + 160 g hergestellter Mehlsuppe (1/2 Std. gekocht).	0,074
30. 5.	9^{59}	9 „ 19 „	13	5,598	4,16	3,86	232,8	216,0	0,927	Nach 2 Std.	0,082
30. 5.	10^{54}	9 „ 56 „	12	5,459	4,16	3,82	227,1	208,5	0,918	„ 3 „	0,096
30. 5.	11^{55}	9 „ 4 „	13	5,063	4,85	4,23	245,5	214,1	0,872	„ 4 „	—
30. 5.	12^{57}	9 „ 34 „	13	5,999	4,60	4,38	275,9	252,7	0,952	„ 5 „	0,094
30. 5.	1^{51}	9 „ 33 „	12	4,751	4,38	4,59	208,0	218,2	1,048	„ 6 „	—
30. 5.	2^{42}	9 „ 28 „	13	5,167	4,18	3,85	232,7	216,1	0,929	„ 7 „	0,942
30. 5.	3^{43}	9 „ 70 „	13	5,237	4,81	4,21	245,4	213,9	0,871	„ 8 „	—

Tabelle II.

1918											
5. 6.	7^{19}	10 Min. 9 Sek.	13	5,311	4,15	3,64	220,4	192,2	0,872	Nüchternwert	—
5. 6.	7^{41}	12 „ 4 „	13	4,446	4,45	3,75	199,2	167,8	0,842		—
5. 6.	8^{10}	9 „ 27 „	13	5,842	4,18	3,30	244,2	192,8	0,789		0,072
5. 6.	10	10 „ 47 „	13	5,035	4,27	3,49	215,0	175,7	0,817	Nach 1 Stunde nach Einnahme 300 g Weizenmehl + 100 g Butter.	0,082
5. 6.	10^{56}	10 „ 26 „	13	4,720	4,38	3,65	206,5	172,2	0,833	Nach 2 Std.	0,094
5. 6.	11^{52}	10 „ 14 „	13	5,347	4,46	3,62	238,4	193,5	0,811	„ 3 „	0,097
5. 6.	12^{48}	9 „ 49 „	13	5,501	4,66	3,97	256,3	219,5	0,856	„ 4 „	—
5. 6.	1^{48}	10 „ 14 „	13	6,112	5,00	4,67	305,6	252,4	0,825	„ 5 „	0,096
5. 6.	2^{50}	8 „ 33 „	15	5,545	3,67	3,12	203,6	173,0	0,850	„ 6 „	—
5. 6.	3^{48}	10 „ 54 „	14	5,108	3,87	3.01	197,6	153,7	0,777	„ 7 „	0,095
5. 6.	4^{30}	10 „ 27 „	14	5,236	4,24	3,43	222,0	179,6	0,808	„ 8 „	—

Tabelle III.

Datum	Anfang	Dauer	Atmungszahl p. Min.	Luftmenge p. Min.	O_2-Abnahme	CO_2-Zunahme	O_2-Verbrauch	CO_2-Abgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen	Blutzucker
	des Versuchs				in der Ventilationsluft p. Lit.		pro Min. ccm				pCt.
1918											
10. 6.	7^{28}	10 Min. 44 Sek.	14	4,311	3,58	3,03	172,2	145,7	0,846		—
10. 6.	7^{51}	10 „ 50 „	14	4,836	3,77	2,99	182,0	144,6	0,793	Nüchternwert	—
10. 6.	8^{15}	11 „ 2 „	14	4,646	3,72	3,03	172,3	140,7	0,814		0,071
10. 6.	10^{20}	9 „ 39 „	15	5,509	4,12	3,45	226,9	190,0	0,834	Nach 1 Stunde nach Einnahme 300 g Weizenmehl + mit 100 g Butter hergestelltem Brot.	0,076
10. 6.	11^{16}	9 „ 42 „	15	5,631	4,60	4,02	255,0	228,6	0,882	Nach 2 Std.	0,082
10. 6.	12^{25}	9 „ 21 „	15	5,592	4,24	3,60	237,0	202,4	0,853	„ 3 „	0,089
10. 6.	1^{21}	9 „ 19 „	14	5,710	4,47	3,98	255,2	227,2	0,890	„ 4 „	—
10. 6.	2^{25}	9 „ 50 „	15	5,683	4,28	3,58	243,2	203,4	0,836	„ 5 „	0,090
10. 6.	3^{30}	9 „ 3 „	15	5,734	3,58	3,09	205,2	177,2	0,863	„ 6 „	—
10. 6.	4^{21}	9 „ 15 „	15	5,604	3,62	3,11	202,8	174,2	0,859	„ 7 „	0,089
10. 6.	4^{52}	9 „ 52 „	15	5,388	3,57	3,10	205,3	177,3	0,863	„ 8 „	—

Tabelle IV.

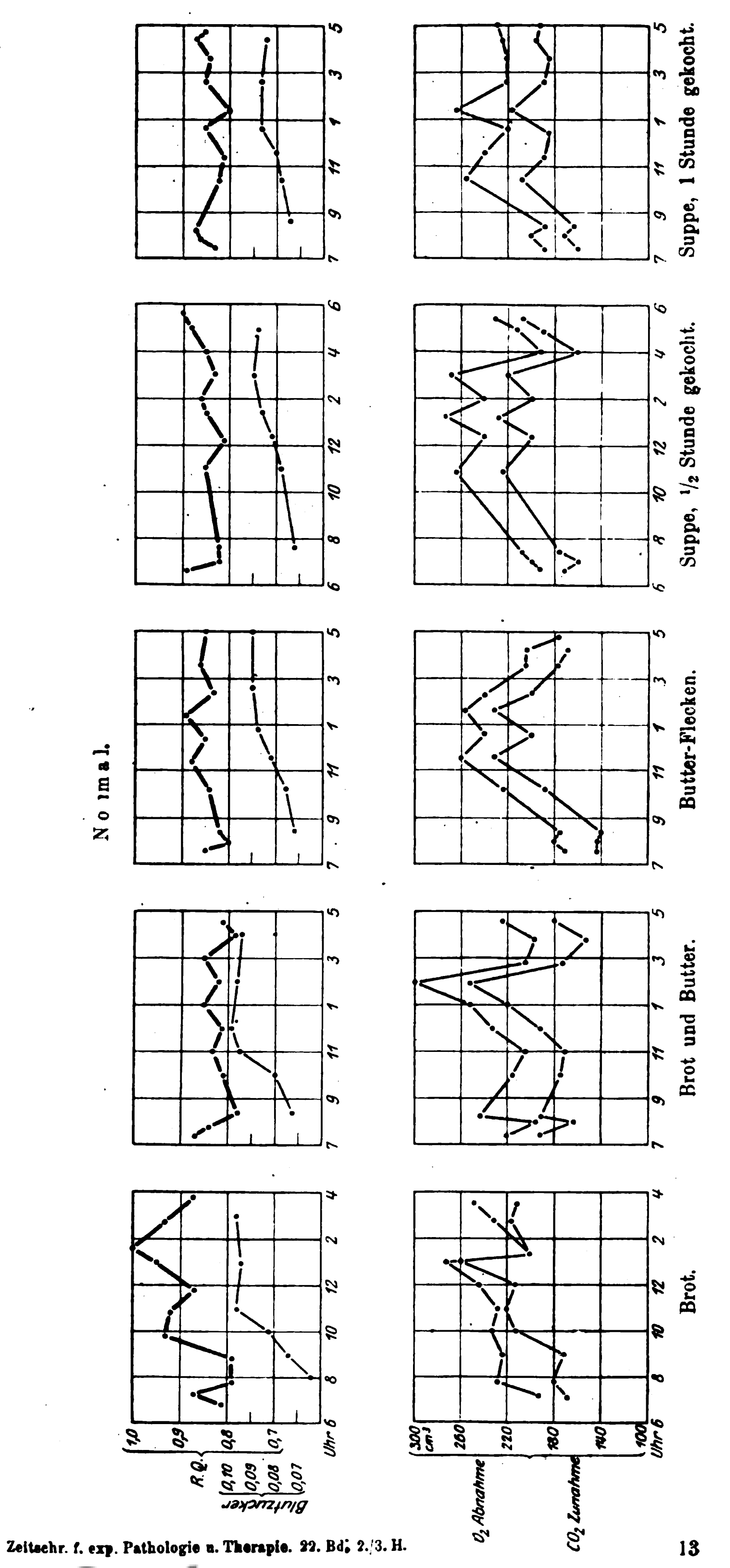
1918											
15. 6.	6^{43}	10 Min. 39 Sek.	12	5,080	3,74	3,35	190,0	170,1	0,895		—
15. 6.	7^{01}	11 „ 2 „	13	4,737	4,24	3,43	202,2	162,4	0,823	Nüchternwert	—
15. 6.	7^{35}	10 „ 8 „	12	4,911	4,36	3,53	213,6	175,3	0,820		0,074
15. 6.	10^{57}	9 „ 30 „	13	5,877	4,53	3,85	266,2	226,2	0,849	Nach 1 Stunde nach Einnahme 300 g Weizenmehl + mit 100 g Butter hergestellter Mehlsuppe (1½ Std. gekocht).	0,078
15. 6.	12^{11}	9 „ 11 „	13	5,759	4,30	3,48	247,6	200,4	0,809	Nach 2 Std.	0,082
15. 6.	1^{02}	9 „ 51 „	12	6,068	4,48	3,81	271,8	231,1	0,850	„ 3 „	0,086
15. 6.	1^{54}	10 „ 31 „	13	5,463	4,39	3,77	239,8	205,9	0.858	„ 4 „	—
15. 6.	2^{51}	8 „ 49 „	13	5,448	4,89	4,05	266,4	220,6	0,828	„ 5 „	0,089
15. 6.	3^{50}	9 „ 38 „	12	5,381	3,58	3,04	192,6	163,5	0,849	„ 6 „	—
15. 6.	4^{46}	9 „ 6 „	13	5,814	3,68	3,29	213,9	191,2	0,894	„ 7 „	0,088
15. 6.	5^{30}	8 „ 50 „	13	5,708	4,25	3,42	202,3	162,5	0,823	„ 6 „	—

Tabelle V.

1918											
19 6.	7^{16}	11 Min. 25 Sek.	15	4,626	4,13	3,43	158,6	191,0	0,830		—
19. 6.	7^{40}	11 „ 16 „	14	4,884	4,11	3,49	172,3	200.7	0,858	Nüchternwert	0,074
19. 6.	8^{10}	9 „ 53 „	14	5,377	3,54	3,09	166,1	190,3	0,872		—
19. 6.	10^{28}	9 „ 25 „	14	5,918	4,30	3,52	208,3	254,1	0,818	Nach 1 Stunde nach Einnahme 300 g Weizenmehl + mit 100 g Butter hergestellter Mehlsuppe (1 Std. gekocht).	0,078
19. 6.	11^{21}	8 „ 29 „	14	6,260	3,82	3.09	193,4	239,1	0,810	Nach 2 Std.	0,080
19. 6.	12^{43}	9 „ — „	15	5,943	3,69	3,11	186,6	219,3	0,850	„ 3 „	0,080
19. 6.	1^{21}	8 „ 11 „	15	6,513	4.09	3,26	213,6	266,4	0,801	„ 4 „	—
19. 6.	2^{30}	10 „ — „	15	5,336	4,12	3,56	187,8	219,8	0,854	„ 5 „	0,086
19. 6.	3^{28}	9 „ 04 „	15	5,764	3,83	3,21	155,0	220,9	0,838	„ 6 „	—
19. 6.	4^{11}	8 „ 52 „	15	6,267	3,62	3,18	199,3	226,7	0,878	„ 7 „	0,085
19. 6.	4^{51}	8 „ 45 „	15	6,431	3,57	3,03	194,8	229,5	0,848	„ 8 „	—

Wir wollen nun sehen, wie wir diese Tabellen, bzw. die aus ihnen gebildeten Kurven erklären:

Nach Verzehrung eines aus 300 g Weizenmehl bereiteten Weckens stieg der R. Q. im Vergleiche zum Hungerwerte bedeutend. Dieser Be-


Normal.
Brot.
Brot und Butter.
Butter-Flecken.
Suppe, 1/2 Stunde gekocht.
Suppe, 1 Stunde gekocht.
R.Q.
Blutzucker
O_2 Abnahme
CO_2 Zunahme
Uhr
300 cm3
260
220
180
140
100
1,0
0,9
0,8
0,7
0,10
0,09
0,08
0,07

fund ist im allgemeinen mit den Erfahrungen des Respirationsstoffwechsels in Hinsicht der Kohlehydrataufnahme übereinstimmend. 300 g Weizenmehl entsprechen 225 g Kohlehydraten und etwa 30 g Eiweiss. Die Erhöhung des R. Q. während der Verarbeitung kann verschiedene Gründe haben. Selbst wenn wir die Rolle des kleineren Eiweissquantums ausser Acht lassen, kann diese Erhöhung nur teilweise durch die Verbrennung des aus der Stärke stammenden Zuckers bedingt werden, nachdem ein grosser Teil des Zuckers nach der Resorption als Glykogen deponiert wird. Als einen anderen Grund der Erhöhung betrachten besonders französische Autoren (Kaufmann, Hanriot und Richet) die Verwandlung des Zuckers in Fett, was übrigens auch v. Noorden, Krehl, Naunyn annehmen. Mit diesem letzteren Umstand können wir uns den in der ersten Tabelle auffallenden, in der 6. Stunde bestimmten, die Einheit übersteigenden R. Q. erklären, was mit Hanriot's und Richet's Beobachtungen, dass man die Kohlehydrate nicht in grösserem Quantum aufnehmen muss, damit aus ihnen Fett entstehe, übereinstimmt.

Wenn wir auch diese genannten Umstände als Ursache der Erhöhung des R. Q. in Betracht nehmen, zeigt der Verbrauch des O_2 und die Steigerung der CO_2-Produktion, sowie die fast parallel bestimmbare Steigerung des Blutzuckerniveaus zweifellos, dass ein Teil des aufgesogenen Zuckers verbrennt und zur Steigerung des Kohlehydratstoffwechsels grösstenteils beiträgt.

Wenn wir zu dem aus 300 g Weizenmehl bereiteten Brote auch noch 100 g Butter geben, so wird der Verbrauch des O_2 und die Produktion der CO_2 sich steigern, wie wir das aus der zweiten Tabelle ersehen, der R.-Q. weicht jedoch kaum vom Hungerwert ab, ist dagegen manchmal auch geringer. Dasselbe Resultat sehen wir bei aus 300 g Weizenmehl und 100 g Butter bereitetem Brotkuchen bzw. nach der Verzehrung einer aus derselben Masse $^1/_2$ und 1 Stunde lang gekochter Mehlsuppe (Tab. III, IV, V).

Die Ursache finden wir in der Arbeit von Gigon und Koraen. Gigon fand nach der Aufnahme von Olivenöl, Koraen von Butter. dass die Fette das Verbrennen der Kohlehydrate beeinträchtigen. Auf die Erläuterung der Ursachen dieser Erscheinung will ich mich nicht einlassen, jedoch wir können es so verstehen, dass der R. Q. bei der Spaltung derselben Kohlehydratmenge in Gegenwart von 100 g Butter einen geringeren Wert zeigt.

Nach jenen Erörterungen, mit welchen ich die Erhöhung des R. Q. nach der Aufnahme von Kohlehydraten, bzw. in der Gegenwart von 100 g Butter die Annäherung desselben zum Hungerwerte erklären wollte, kehre ich zur eigentlichen Frage zurück.

Wenn wir die Kurven vergleichen, so sehen wir, dass die Schwankungen des R. Q. am geringsten sind, wenn das untersuchte normale Individuum 300 g Weizenmehl und 100 g Butter in Form von Mehlsuppe erhalten hat, die Steigerung des Verbrauchs des O_2 und der CO_2-Produktion trifft jedoch bei jeder Butterzugabe ein. Zu weiteren Konklusionen dient der Blutzuckerspiegel zum Stützpunkte. Wir können feststellen, dass die Steigerung am kleinsten ist bei der Aufnahme von



1 Stunde lang gekochter Mehlsuppe, noch geringer bei der $^1/_2$ Stunde lang gekochter Mehlsuppe, in grösserem Grade geschieht die Steigerung nach der Verzehrung von Butterflecken, und noch bedeutender nach der Verzehrung des mit Butter bestrichenen Weckens, in welcher Form es sich der Kurve des ohne Butter verzehrten Weckens nähert.

Wir können daraus schliessen, dass nach der Zutat von Butter die langsamere und gleichmässige Zuckerbildung aus der Stärke, sowie dessen Resorption am prägnantesten in der Form der Mehlsuppe vor sich geht. Darin spielt auch die Länge des Kochens eine Rolle, nachdem in der Wirkung der $^1/_2$ Stunde und 1 Stunde lang gekochten Suppen zu Gunsten der letzteren sich ein Unterschied zeigt.

Zur Erläuterung dieser Erscheinungen zeigte sich die im Jahre 1916 erschienene Arbeit von Sigmund Kende: „Die Wirkung der Seifen auf die fermentative Spaltung der Stärke und des Glykogens" (Magyar Ord. Arch., 1916) sehr interessant. Kende untersuchte den Einfluss des Pankreaspresssaftes auf den künstlich erzeugten diastatischen Prozess, dass der Presssaft die diastatische Wirkung hemmt, und zwar nicht so, wie ein anderer Diastaseparalysator, welcher im Verhältnis seiner Konzentration die Reaktionsgeschwindigkeit des diastatischen Prozesses vermindert, sondern dass ein Teil der Stärke durch die im Presssaft befindliche hemmende Substanz auf irgend eine Weise gebunden und dadurch für die Diastase unerreichbar wird, die Wirkung der Diastase selbst wird aber bemerkbar nicht geschwächt.

Den nicht gebundenen Teil der Stärke spaltet die vom Presssaft nicht beeinflusste Diastase. Dasselbe Resultat fand er bei der diastatischen Spaltung des Glykogens. Diese hemmende Wirkung finden wir, wenn auch in geringerem Grade als beim Pankreaspresssaft, auch beim Presssaft anderer Organe, so bei den Muskel-, Schilddrüsen-, und in etwas stärkerem Grade in dem Leber- und Nebennierenpresssaft.

Auf Grund der Feststellung, dass die hemmenden Substanz thermo- und koktostabil ist, dass sie auf Einwirkung von Säuren die diastasehemmende Wirkung verliert, jedoch sie sogleich wieder erhält, sobald man gleichwertige Lauge zugibt, und dass sie in Alkohol löslich ist, kam Kende auf den Gedanken, ob es sich nicht um eine seifenartige Verbindung handelt, und es gelang ihm auch zu beweisen, dass die Seifen höherer Fettsäuren die Spaltung der Stärke und des Glykogens ebenso hemmen wie die Presssäfte und ihre Wirkungsart vollkommen übereinstimmend ist. — Dünne Seifenlösungen verursachten in geringsten Konzentrationen absolute Hemmung und das ungespaltete Stärkequantum stand im Verhältnis zum angewandten Seifenquantum, und war im Falle eines Diastaseüberflusses unabhängig von dem Stärke- und Diastasequantum. Auf solche Weise war es möglich festzustellen, dass die niedrigeren Glieder der einwertigen gesättigten Fettsäurereihe, d. h. die Natriumverbindungen bis zur Valeriansäure keine hemmende Wirkung ausüben, die Palmitin- und Stearinsäure dagegen, sowie unter den ungesättigten die Seifen der Oleinsäure hemmend wirken.

Somit war die hemmende Wirkung der Presssäfte mit deren Seifengehalt erklärbar. Kende versucht diese hemmende Wirkung zur Er-



klärung der physiologischen Fixation des Glykogens zu benutzen, indem er auf Daten aufmerksam macht, nach welchen die Einführung von Seifen in den Organismus eines pankreasglykosurischen Hundes die Ausscheidung des Zuckers vermindert, gleichzeitig weist er auf den verhältnismässig hohen Fettsäure-, d. h. Seifeninhalt der Leber, der Muskulatur und des Ductus thoracicus, sowie auf die postmortalen Glykogenspaltungserscheinungen der Leber.

All diese interessanten Erscheinungen reihen sich noch nicht ganz erläutert in den Kohlehydratstoffwechsel ein und warten noch auf weitere Untersuchungen, sie scheinen jedoch auf solche Fragen Antwort zu geben, welche zur Erläuterung der Wirkungsweise der Mehlsuppe beitragen können.

Es ist zweifellos, dass die Butter den prinzipiellen Teil der Mehlsuppe bildet. Wie ich schon am Anfange meiner Arbeit erwähnte, ist es schon im Jahre 1913 bewiesen worden, dass die Galle die diastatische Spaltung der Buttermehlsuppen hemmt. Dieser Umstand kann sehr gut mit Kende's erwähnten Resultaten in Verbindung gebracht werden. In der Butter befinden sich ausser den Glyzeriden der höheren Fettsäuren (Palmitin, Stearin, Olein) in bedeutender Menge niedrigere flüchtige Fettsäureglyzeride (Buttersäure, Kapron-, Kaprylsäure usw.), welche mit dem Alkali der Galle sehr leicht Seife bilden, welche dann die diastatische Wirkung hemmen, so dass nur ein geringer Teil der Stärke spaltbar wird. Hier kann auch das Kochen mit Butter, d. h. die Zeitdauer des Kochens eine Rolle spielen. Je intentiver das Kochen, um so schneller kann die Verbindung zwischen Stärke und Seife zustande kommen, welche Verbindung dann dem diastatischen Zerfall widerstehen kann. Der physiologische Reiz der Fette auf die Gallensekretion kann diesen Prozess nur unterstützen. Es ist möglich, dass Kende auch darin Recht hat, dass die entstandenen Seifen die Fixation des Glykogens verursachen, d. h. dessen Zerfall verhindern, indem sie den Seifengehalt der Organe steigern.

Es ist nur fraglich, was mit der für die Diastase unerreichbaren Stärke geschieht? Man musste untersuchen, ob dieselbe nicht mit den Fäzes eliminiert wird und der niedrige Spiegel des Blutzuckers dadurch erklärt werden kann, dass diese Menge der eingeführten Kohlehydrate bereits im normalen Organismus unausgenutzt bleibt. Die während der vier Butterversuchstage gesammelte Fäzes zeigten jedoch die gute Ausnutzung sowohl der Kohlehydrate als auch der 100 g Butter, womit dieses Gegenargument umgestürzt wurde. Es ist wahrscheinlich, dass dieser für die Diastase unerreichbare Teil der Stärke durch die Bakterienflora des Darmes in Gärung gebracht wird und nicht als solches, sondern als ein anderes Oxydationsprodukt resorbiert und verbrannt wird. Der Zucker gelangt also nicht so rasch und teilweise vielleicht auch nicht in dieser Form in die Zirkulatien. Die Bedeutung dieser Tatsache zeigt sich dann, wenn schwerkranken Diabetikern gleichmässige Dextrosemengen in kleinen Dosen per rectum mit dem Katzensteinschen Apparat verabreicht werden und deren Verarbeitung konstatiert wird.

Bezüglich der Stoffwechseluntersuchungen des normalen Individuums können folgende Tatsachen und theoretische Folgerungen gezogen werden:



1. Die Verabreichung von Fett (Butter) vermindert den Kohlehydratstoffwechsel.
2. Die verabreichte Butter, als leicht verseifbares Fett, verhindert durch ihre höheren Seifen die diastatische Spaltung und hemmt dadurch die Zuckerproduktion.
3. Es ist möglich, dass die Seife die Rolle des Glykogenfixators spielt und die Glykogenspaltung der Organe hemmt.
4. Nachdem bewiesen wurde, dass die verabreichten Kohlehydrate nicht unausgenutzt werden, können wir die Rolle der Spaltung der für Diastase unerreichbaren Stärke den Darmbakterien zuschreiben (Naunyn), wobei sie in kleineren Mengen, eventuell in einer vom Zucker abweichenden Oxydationsform in die Zirkulation kommt.

Diese Folgerungen können nur einen geringen Teil der ausserordentlich komplizierten und miteinander zusammenhängenden Stoffwechselfragen in Betracht ziehen. — Betrachten wir nun, wie sie in dem pathologischen Kohlehydratstoffwechsel des Diabetikers standhalten:

II.

Bei gleicher Einrichtung der Experimente, wie dies beim Normalen geschah, untersuchte ich, wie sich der Respirationsstoffwechsel eines leichten Diabetikers nach Verabreichung von aus 300 g Weizenmehl bereitetem Brot, nach der Verzehrung eines aus derselben Menge bereiteten, mit 100 g Butter bestrichenen Weckens, nach einem aus derselben Menge bereiteten Brotfleckens und nach der Einnahme einer aus demselben Quantum bereiteten und 1 Stunde lang gekochten Mehlsuppe verhält.

Der Kranke war ein 32jähriger Soldat, welcher bei gemischter Diät in der Tagesmenge des Urins von 1000—1500 ccm 5—10 g Zucker ausschied. Azeton und Azetessigsäure waren nicht nachweisbar. Bei der Feststellung der Toleranz zeigte es sich, dass der Kranke 100 g Kohlehydrat ohne Zuckerausscheidung verträgt.

Die Resultate der Untersuchungen ersehen wir aus den folgenden Tabellen:

Tabelle VI.

Datum	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Atmungszahl p. Min.	Luftmenge p. Min.	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft p. Lit.	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft p. Lit.	O_2-Verbrauch pro Min. ccm	CO_2-Abgabe pro Min. ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen	Blutzucker pCt.
1918											
13. 7.	7^{20}	10 Min. 30 Sek.	16	4,344	3,57	3,00	155,1	130,3	0,840	Nüchternwert	—
13. 7.	7^{34}	10 „ — „	15	5,302	3,69	3,05	195,6	161,7	0,826	Nüchternwert	—
13. 7.	7^{48}	10 „ — „	14	4,320	3,82	3,31	165,0	143,0	0,866	Nüchternwert	0,091
13. 7.	9^{30}	9 „ — „	15	5,832	3,95	3,40	230,4	198,3	0,860	Nach 1 Std. nach Einnahme 300 g Weizenmehl.	0,162
13. 7.	10^{32}	9 „ — „	15	5,343	3,72	3,34	221,1	198,5	0,897	Nach 2 Std.	0,144
13. 7.	11^{34}	9 „ — „	16	6,181	3,51	3,32	216,9	205,2	0,945	„ 3 „	0,131
13. 7.	12^{45}	9 „ — „	15	5,866	3,41	3,33	200,0	195,3	0,976	„ 4 „	—
13. 7.	1^{39}	9 „ — „	16	5,756	3,63	3,42	209,6	197,5	0,942	„ 5 „	0,122
13. 7.	2^{32}	10 „ — „	16	5,737	3,41	3,15	195,6	189,2	0,926	„ 6 „	—
13. 7.	3^{34}	10 „ — „	17	5,747	3,23	3,06	185,6	175,8	0,947	„ 7 „	0,103
13. 7.	4^{30}	10 „ — „	17	5,360	3,62	3,17	194,0	169,9	0,877	„ 8 „	—

Tabelle VII.

Datum	Anfang	Dauer	Atmungszahl p. Min.	Luftmenge p. Min.	O_2-Abnahme	CO_2-Zunahme	O_2-Verbrauch	CO_2-Abgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen	Blutzucker
	des Versuchs				in der Ventilationsluft p. Lit.		pro Min. ccm				pCt.
1918											
13. 7.	7	12 Min. — Sek.	15	5,458	3,91	3,24	213,4	176,8	0,828		—
13. 7.	7^{15}	11 „ 30 „	14	4,993	4,05	3,16	202,2	157,8	0,780	Nüchternwert	—
13. 7.	7^{33}	9 „ 30 „	15	5,119	3,73	3,09	190,9	158,2	0,828		0,087
13. 7.	9	10 „ — „	17	5,217	3,87	3,42	201,9	178,4	0,883	Nach 1 Std. nach Einnahme 300 g Weizenmehl + 100 g mit Butter hergestellter Mehlsuppe.	0,108
13. 7.	10^{07}	9 „ 30 „	16	6,411	3,53	3,09	226,3	198,1	0,875	Nach 2 Std.	0,150
13. 7.	11^{30}	9 „ — „	16	6,501	3,56	3,25	231,4	200,0	0,864	„ 3 „	0.133
13. 7.	12^{30}	11 „ — „	16	6,046	3,70	3,36	223,7	203,1	0,908	„ 4 „	—
13. 7.	1^{01}	12 „ — „	17	5,415	4,00	3,35	216,6	181,4	0,837	„ 5 „	0,148
13. 7.	2	10 „ 30 „	16	5,148	4,33	3,47	222,9	178,6	0,801	„ 6 „	—
13. 7.	3^{01}	9 „ — „	16	5,735	3,63	3,20	208,2	183,5	0,881	„ 7 „	0,134
13. 7.	4^{03}	9 „ — „	16	5,682	3,55	3,04	201,7	172,2	0,853	„ 8 „	—

Tabelle VIII.

Datum	Anfang	Dauer	Atmungszahl p. Min.	Luftmenge p. Min.	O_2-Abnahme	CO_2-Zunahme	O_2-Verbrauch	CO_2-Abgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen	Blutzucker
1918											
19. 7.	7^{08}	10 Min.	16	5,069	3,79	3,26	192,1	165,1	0,860		—
19. 7.	7^{21}	9 „	15	4,950	4,04	3,17	199,9	156,9	0,784	Nüchternwert	—
19. 7.	7^{35}	10 „	15	5,025	3,92	3,10	197,0	155,8	0,790		0,126
19. 7.	9^{21}	11 „	·16	5,946	3,70	3,17	220,0	188,5	0,856	Nach 1 Std. nach Einnahme 300 g Weizenmehl + 100 g mit Butter hergest. Brot.	0,161
19. 7.	10^{21}	9 „	16	6,117	3,76	3,33	230,0	203,7	0,885	Nach 2 Std.	0.143
19. 7.	11^{82}	8 „	16	6,182	3,60	3,18	222,5	196,5	0,883	„ 3 „	0,148
19. 7.	12	12 „	15	6.047	3,93	3,39	237,6	205,0	0,862	„ 4 „	—
19. 7.	1	11 „	16	5,679	3,50	3,11	198,8	176,6	0,888	„ 5 „	0.129
19. 7.	2^{24}	10 „	16	5,490	3,53	3,14	193,8	172,4	0,889	„ 6 „	—
19. 7.	3^{22}	9 „	17	5,600	3,32	3,13	185,9	175,3	0,942	„ 7 „	0,147
19. 7.	4^{25}	11 „	16	5,137	3,75	3,30	197,1	173,5	0,842	„ 8 „	—

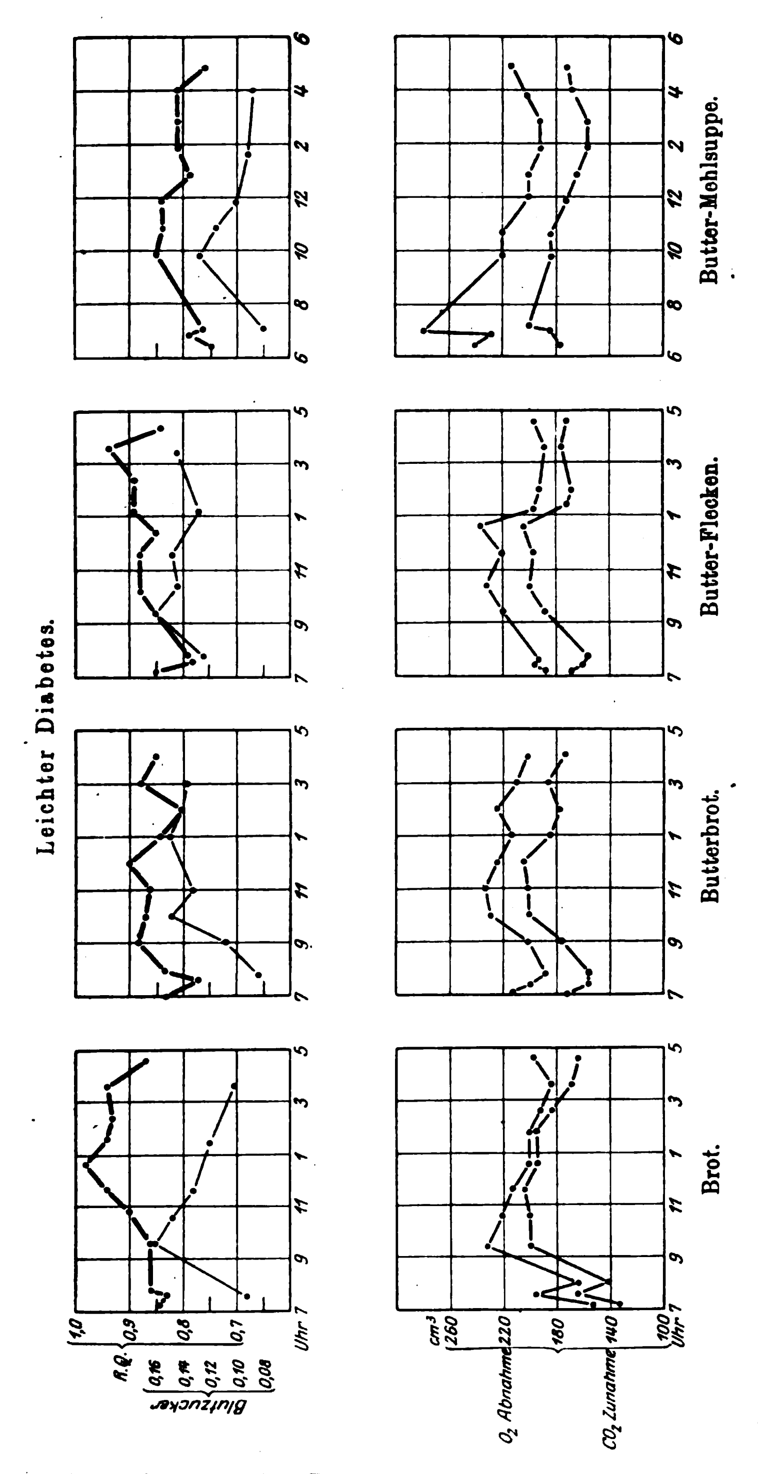
Tabelle IX.

Datum	Anfang	Dauer	Atmungszahl p. Min.	Luftmenge p. Min.	O_2-Abnahme	CO_2-Zunahme	O_2-Verbrauch	CO_2-Abgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen	Blutzucker
1918											
22. 8.	6^{27}	9 Min. 21 Sek.	18	6,100	3,94	2,95	240,3	179,9	0,748		—
22. 8.	6^{41}	10 „ 11 „	16	5,551	4,17	3,30	231,5	183,2	0,791	Nüchternwert	—
22. 8.	6^{59}	8 „ 33 „	17	6,350	4,42	3,36	280,7	213,4	0,760		0,081
22. 8.	9^{53}	8 „ — „	17	6,754	3,69	3,18	220,1	188,4	0,855	Nach 1 Std. nach Einnahme 300 g Weizenmehl + 100 g mit Butter hergestellter Mehlsuppe.	0,128
22. 8.	10^{46}	10 „ — „	17	5,775	3,86	3,22	222,9	185,9	0,834	Nach 2 Std.	0,117
22. 8.	11^{45}	10 „ — „	16	5,655	3,67	3,05	207,5	172,5	0,831	„ 3 „	0.099
22. 8.	12^{43}	10 „ 30 „	16	5,250	3,88	3,07	203,7	161,2	0,791	„ 4 „	—
22. 8.	1^{50}	10 „ 30 „	17	5,469	3,55	2,90	194.2	158,6	0,816	„ 5 „	0,091
22. 8.	2^{45}	11 „ — „	17	4,876	3,97	3,24	193,6	158.0	0,816	„ 6 „	—
22. 8.	3^{45}	11 „ — „	17	5,163	4,01	3,26	207,1	168,3	0,813	„ 7 „	0,093
22. 8.	4^{46}	11 „ — „	17	5,025	4,33	3,31	217,6	166,3	0,764	„ 8 „	—

Aus den Tabellen ersehen wir, dass unsere Resultate mit den Untersuchungen des Respirationsstoffwechsels beim Normalen übereinstimmen. In neuester Zeit fanden übrigens Bernstein und Falta, dass der Respirationsstoffwechsel des leichten Diabetikers vom Normalen nicht abweicht.

Nach der Verabreichung von 300 g Brot war der Verbrauch des O_2 und die Ausgabe von CO_2 im Vergleich zu den Hungerwerten erhöht.





Dabei war die Erhöhung des R. Q. feststellbar. Nachdem in unserem Falle die Steigerung des R. Q. sogleich nach der Verabreichung der Kohlehydrate eintrat, können wir nicht nur darauf schliessen, dass bei dem untersuchten Individuum Zucker verbrannte, sondern auch darauf, dass eine wesentliche Ergänzung des Glykogendepots nicht notwendig

war, und dass der Zucker — ebenso wie im Organismus des Nichtdiabetikers — verbrannt werden konnte.

Nach Zugabe von 100 g Butter näherte sich der R. Q. den Hungerwerten, welcher Umstand sich am prägnantesten nach der Verabreichung der Mehlsuppe zeigte, in welchem Falle der Wert des R. Q. hier und da kaum den Hungerwert erreichte. Dies ist mit Bernstein und Falta's Daten nicht übereinstimmend, welche bei Eiweiss, Amylazeen, Fetternährung eine bedeutende Steigerung des R. Q. fanden. Die Kurve des Blutzuckers zeigte ihre bedeutendste Erhebung nach der Verzehrung des Weckens, nach der Verabreichung der Buttermehlsuppe war sie am niedrigsten.

All' diese Daten sind folglich mit den Daten, welche sich auf das normale Individuum beziehen, übereinstimmend. Da unser Fall ein leichter Diabetiker ist, dessen Kohlehydratstoffwechsel, wie das auch die Respirationsanalyse zeigt, nur durch die niedrigere Toleranzschwelle vom Normalen abweicht, können wir die Resultate der Untersuchungen auch zur Bestätigung der gefundenen Resultate bei normalen Individuen gebrauchen.

III.

Des weiteren dienten als Objekt der Untersuchung zwei schwerkranke Diabetiker. Der erste L. K. ein 26jähriger Soldat, bei welchem sich die subjektiven Symptome des Diabetes im Jahre 1916 im Winter an der italienischen Front zum erstenmal zeigten. Die Menge des Urins schwankte täglich zwischen 3000—5000 ccm mit 3—5 pCt. Zucker. Azeton- und Azetessigsäureproben waren von Anfang an stark positiv. Die Beschränkung der Kohlehydrate war undurchführbar; der Kranke hatte keine Toleranz.

Der andere Kranke war ein 23jähriger Jäger, dessen schwerer Diabetes erst im Spital, wohin er wegen seines Lungenspitzenkatarrhs gelangte, konstatiert wurde. Seine Tagesurinmenge schwankte zwischen 6000—8000 ccm mit 6—7 pCt. Zucker und starker Azeton- und Azetessigsäurereaktion. Die Beschränkung der Kohlehydrate war undurchführbar, einmal musste man sogar die Beschränkung der Kohlehydratmenge auf 100 g wegen Vorzeichen des Komas einstellen.

Die Werte der respiratorischen Analyse und das Verhalten des Blutzuckerspiegels zeigen die folgenden Tabellen:

Tabelle X (Sz. L.).

Datum	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Atmungszahl p. Min.	Luftmenge p. Min.	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft p. Lit.	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft p. Lit.	O_2-Verbrauch pro Min. ccm	CO_2-Abgabe pro Min. ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen	Blutzucker pCt.
1918											
11. 7.	6^{35}	8 Min. 14 Sek.	18	7,608	3,49	2,50	265,5	190,2	0,716	Nüchternwert	—
11. 7.	6^{52}	7 " 29 "	17	7,073	3,50	2,39	247,6	169,0	0,682		—
11. 7.	7^{17}	7 " 37 "	19	6,822	3,86	2,60	247,6	169,0	0,682		0,332
11. 7.	8^{40}	7 " 51 "	18	7,037	4,45	2,84	313,1	199,8	0,638	Nach 1 Std. nach Einnahme 300 g Weizenmehl.	0,471
11. 7.	9^{40}	8 " 9 "	20	6,627	4,94	3,14	327,3	208,1	0,635	Nach 2 Std.	0,604
11. 7.	10^{40}	8 " 2 "	19	6,654	4,14	2,80	276,1	186,3	0,614	" 3 "	0,608
11. 7.	11^{38}	8 " 34 "	19	6,020	4,06	2.83	244,4	170,4	0,697	" 4 "	—
11. 7.	12^{40}	8 " 21 "	19	5,950	4,18	2,77	248,6	164,8	0,662	" 5 "	0,715
11. 7.	1^{40}	8 " 10 "	18	6,363	3,76	2,55	239,2	162,2	0,678	" 6 "	—
11. 7.	2^{36}	9 " 6 "	18	6,733	4,22	2,86	284,1	192,5	0,677	" 7 "	0,396
11. 7.	3^{38}	8 " 35 "	18	6,002	4,04	2,62	242,5	157,2	0,648	" 8 "	—



Tabelle XI (Sz. L.).

Datum	Anfang (des Versuchs)	Dauer (des Versuchs)	Atmungszahl p. Min.	Luftmenge p. Min.	O_2-Abnahme (in der Ventilationsluft p. Lit.)	CO_2-Zunahme (in der Ventilationsluft p. Lit.)	O_2-Verbrauch (pro Min. ccm)	CO_2-Abgabe (pro Min. ccm)	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen	Blutzucker pCt.
1918											
6. 7.	6^{43}	12 Min. 26 Sek.	21	6,465	3,62	2,54	234,0	164,2	0,701		—
6. 7.	7^{7}	12 „ 28 „	20	6,230	4,03	2,72	251,1	169,4	0,674	Nüchternwert	0,352
6. 7.	7^{34}	10 „ 38 „	18	5,500	4,06	2,66	223,3	146,3	0,655		—
6. 7.	9	12 „ 41 „	20	6,482	3,64	2,61	236,0	189,2	0,717	Nach 1 Std. nach Einnahme 300 g Weizenmehl + 100 g Butter.	0,505
6. 7.	10	7 „ 7 „	18	5,660	4,76	3,07	269,4	173,7	0,645	Nach 2 Std.	0,540
6. 7.	10^{58}	7 „ 44 „	18	5,512	4,85	3,16	267,4	174,2	0,651	„ 3 „	0,754
6. 7.	11^{58}	7 „ 5 „	19	6,173	4,05	2,68	250,0	165,4	0,661	„ 4 „	—
6. 7.	12^{58}	7 „ 36 „	18	5,231	4,48	3,87	234,3	150,1	0,640	„ 5 „	0,651
6. 7.	1^{58}	7 „ 42 „	19	5,468	4,71	3,12	257,5	170,6	0,662	„ 6 „	—
6. 7.	2^{58}	7 „ 56 „	18	5,321	4,33	2,86	230,4	152,1	0,660	„ 7 „	0,548
6. 7.	3^{58}	7 „ 24 „	18	5,430	4,37	2,86	237,3	155,3	0,654	„ 8 „	—

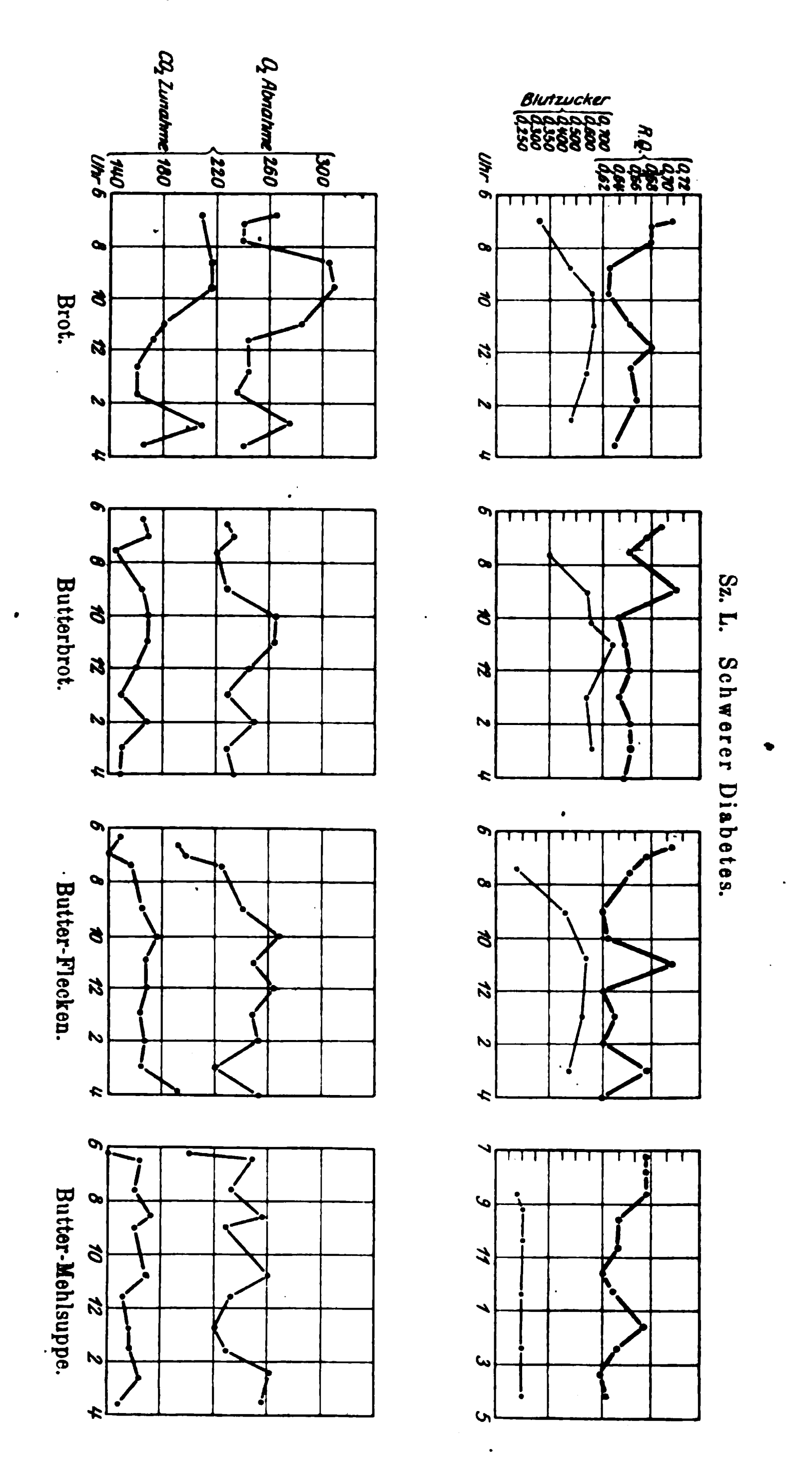
Tabelle XII (Sz. L.).

Datum	Anfang	Dauer	Atmungszahl p. Min.	Luftmenge p. Min.	O_2-Abnahme	CO_2-Zunahme	O_2-Verbrauch	CO_2-Abgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen	Blutzucker pCt.
1918											
15. 7.	6^{35}	9 Min. 40 Sek.	16	5,590	3,62	2,59	202,3	144,7	0,715		—
15. 7.	6^{55}	9 „ 34 „	16	5,667	3,63	2,48	205,7	140,5	0,683	Nüchternwert	—
15. 7.	7^{12}	9 „ 10 „	15	6,049	3,76	2,46	227,5	148,8	0,654		0,263
15. 7.	8^{47}	9 „ 26 „	16	5,626	4,56	2,83	256,5	159,2	0,620	Nach 1 Std. nach Einnahme 300 g Weizenmehl + 100 g mit Butter hergest. Brot.	0,494
15. 7.	9^{45}	10 „ 15 „	17	5,548	4,60	2,92	278,0	175,9	0,631	Nach 2 Std.	0,541
15. 7.	10^{46}	9 „ 14 „	17	6,009	3,63	2,62	236,1	169,3	0,717	„ 3 „	0,618
15. 7.	11^{44}	10 „ 18 „	16	5,278	4,99	3,10	263,3	163,6	0,621	„ 4 „	—
15. 7.	12^{44}	10 „ 01 „	17	5,596	4,15	2,68	232,2	150,0	0,645	„ 5 „	0,571
15. 7.	1^{42}	9 „ 51 „	16	5,531	4,62	2,89	255,5	159,8	0,625	„ 6 „	—
15. 7.	2^{44}	9 „ 20 „	17	5,633	3,98	2,72	224,2	153,2	0,683	„ 7 „	0,376
15. 7.	3^{41}	10 „ 35 „	16	5,776	4,37	2,74	252,4	210,8	0,627	„ 8 „	—

Tabelle XIII (Sz. L.).

Datum	Anfang	Dauer	Atmungszahl p. Min.	Luftmenge p. Min.	O_2-Abnahme	CO_2-Zunahme	O_2-Verbrauch	CO_2-Abgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen	Blutzucker pCt.
1918											
15. 7.	6^{50}	9 Min. 15 Sek.	17	5,480	3,62	2,47	205,7	140,4	0,683		—
15. 7.	7^{10}	9 „ 24 „	18	5,630	3,49	2,37	247,2	168,7	0,682	Nüchternwert	—
15. 7.	7^{28}	9 „ 10 „	17	6,131	3,97	2,73	224,3	153,4	0,683		0,252
15. 7.	9^{30}	9 „ 25 „	18	5,897	4,70	3,13	257,4	170,5	0,663	Nach 1 Std. nach Einnahme 300 g Weizenmehl + 100 g mit Butter hergestellter Mehlsuppe (1 Std. gekocht).	0,280
15. 7.	10^{30}	10 „ 01 „	18	5,328	4,31	2,88	230,3	152,4	0,660	Nach 2 Std.	0,310
15. 7.	11^{30}	9 „ 51 „	18	6,010	4,98	3,11	263,4	163,8	0,621	„ 3 „	0,315
15. 7.	12^{30}	9 „ 27 „	18	5,733	4,17	2,70	232,5	150,2	0,645	„ 4 „	—
15. 7.	10^{32}	9 „ 32 „	19	5,624	3,97	2,70	224,6	153,5	0,684	„ 5 „	0,311
15. 7.	2^{34}	9 „ 24 „	17	5,737	4,35	2,93	230,7	152,7	0,661	„ 6 „	—
15. 7.	3^{35}	9 „ 27 „	18	5,428	4,94	3,08	262,9	163,4	0,620	„ 7 „	0,301
15. 7.	4^{38}	9 „ 37 „	19	5,934	4,61	2,90	255,4	159,7	0,625	„ 8 „	—

Wie das bei schweren Diabetikern allgemein konstatiert wurde, sind die Hungerwerte in beiden Fällen niedrig. Bei der bekannten Einrichtung des Experiments trat weder nach Verabreichung des aus 300 g Weizenmehl bereiteten Weckens, noch nach der verschiedenen Zubereitung von 300 g Weizenmehl mit Butter die in Betracht kommende Steigerung



des R. Q. ein, sondern, wie das schon Bernstein und Falta gefunden haben, bleibt er oft unter dem Niveau des Hungerwertes. Wir fanden auch keine bedeutende Steigerung in dem Verbrauch des O_2 und in der Ausgabe von CO_2. Wichtig ist jedoch, was wir vom Blutzuckerniveau folgern können. Nach Verabreichung des aus 300 g Weizenmehl be-

Tabelle XIV (P. V.).

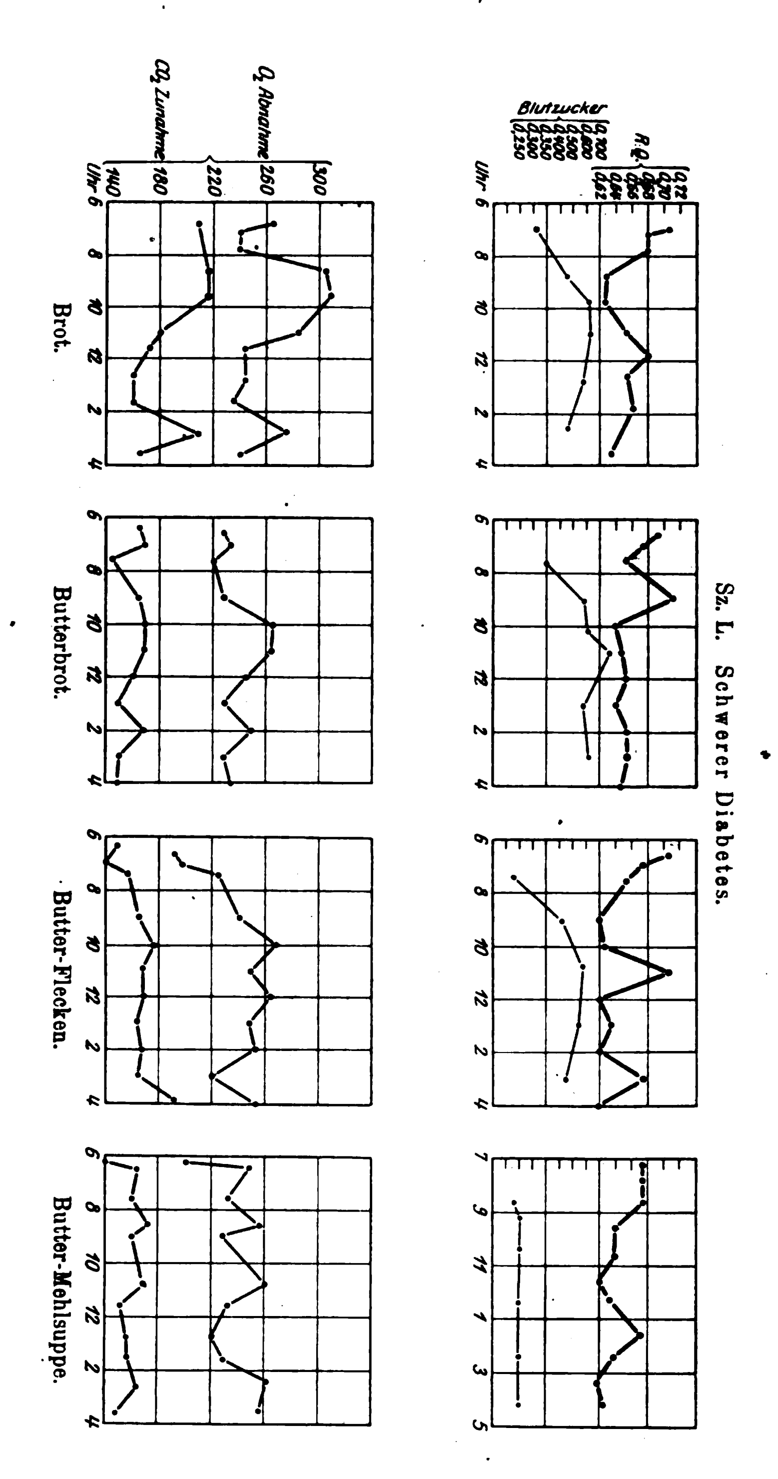
Datum	Anfang (des Versuchs)	Dauer (des Versuchs)	Atmungszahl p. Min.	Luftmenge p. Min.	O_2-Abnahme (in der Ventilationsluft p. Lit.)	CO_2-Zunahme (in der Ventilationsluft p. Lit.)	O_2-Verbrauch (pro Min. ccm)	CO_2-Abgabe (pro Min. ccm)	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen	Blutzucker pCt.
1918											
2. 7.	6^{38}	5 Min. 41 Sek.	20	7,103	2,93	2,04	269,3	185,5	0,689	Nüchternwert	—
2. 7.	6^{51}	5 „ 56 „	21	6,030	3,02	2,04	272,2	183,9	0,675	Nüchternwert	—
2. 7.	7^{13}	6 „ — „	21	7,007	3,17	2,05	285,2	184,5	0,646	Nüchternwert	0,323
2. 7.	8^{30}	5 „ 58 „	20	7,134	3,04	1,93	275,7	175,0	0,633	Nach 1 Std. nach Entnahme 300 g Weizenmehl	0,480
2. 7.	9^{29}	6 „ 08 „	21	7,228	3,10	1,98	279,1	178,3	0,638	Nach 2 Std.	0,610
2. 7.	10^{30}	6 „ 25 „	21	7,341	3,24	2,26	271,8	189,5	0,697	„ 3 „	0,590
2. 7.	11^{28}	6 „ 36 „	21	7,740	3,56	2,35	283,0	186,9	0,660	„ 4 „	—
2. 7.	12^{28}	7 „ — „	22	7,890	3,00	1,97	279,0	178,2	0,638	„ 5 „	0,470
2. 7.	1^{27}	7 „ 05 „	20	7,680	3,17	2,06	285,1	184,3	0,645	„ 6 „	—
2. 7.	2^{26}	7 „ 18 „	21	7,325	2,91	2,03	269,4	185,6	0,689	„ 7 „	0,401
2. 7.	3^{27}	7 „ 17 „	21	7,628	3,88	2,58	284,8	189,4	0,664	„ 8 „	—

Tabelle XV (P. V.).

Datum	Anfang	Dauer	Atmungszahl p. Min.	Luftmenge p. Min.	O_2-Abnahme	CO_2-Zunahme	O_2-Verbrauch	CO_2-Abgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen	Blutzucker pCt.
1918											
23. 7.	6^{54}	8 Min. 42 Sek.	20	6,105	3,40	2,40	212,4	146,9	0,691	Nüchternwert	—
23. 7.	7^{10}	9 „ 07 „	20	5,934	3,62	2,25	214,8	133,5	0,621	Nüchternwert	0,263
23. 7.	7^{31}	9 „ 26 „	20	5,834	3,64	2,42	212,4	141,2	0,664	Nüchternwert	—
23. 7.	8^{56}	8 „ 16 „	20	6,643	3,37	2,43	223,8	161,4	0,721	Nach 1 Std. nach Einnahme 300 g Weizenmehl + 100 g mit Butter hergest. Brot.	0,360
23. 7.	9^{56}	9 „ 22 „	20	5,784	4,03	2,67	233,1	154,4	0,662	Nach 2 Std.	0,379
23. 7	11	9 „ 38 „	20	5,407	3,75	2,49	202,7	134,6	0,664	„ 3 „	0,608
23. 7.	12^{01}	10 „ 34 „	21	5,109	4,05	2,60	206,9	132,8	0,642	„ 4 „	—
23. 7.	1	10 „ 16 „	20	5,533	3,57	2,32	197,5	128,4	0,649	„ 5 „	0,495
23. 7.	2	9 „ 47 „	21	5,560	3,48	2,21	193,3	122,8	0,635	„ 6 „	—
23. 7.	2^{56}	9 „ 54 „	22	5,473	3,63	2,37	198,7	129,7	0,652	„ 7 „	0,329
23. 7.	3^{57}	8 „ 57 „	21	6,070	3,65	2,34	221,5	142,0	0,639	„ 8 „	—

Tabelle XVI (P. V.).

Datum	Anfang	Dauer	Atmungszahl p. Min.	Luftmenge p. Min.	O_2-Abnahme	CO_2-Zunahme	O_2-Verbrauch	CO_2-Abgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen	Blutzucker pCt.
1918											
4. 7.	7^{07}	6 Min. 30 Sek.	20	8,349	2,80	1,91	232,8	159,4	0,682	Nüchternwert	—
4. 7.	7^{15}	6 „ 46 „	19	8,115	2,71	1,82	219,9	147,7	0,671	Nüchternwert	0,392
4. 7.	7^{38}	10 „ 23. „	18	8,510	2,70	1,88	229,8	160,0	0,696	Nüchternwert	—
4. 7.	9^{22}	10 „ 28 „	18	7,697	3,23	2,21	248,5	170,0	0,684	Nach 1 Std. nach Einnahme 300 g Weizenmehl + 100 g mit Butter hergestellter Mehlsuppe ($^1/_2$ Std. gekocht).	0,534
4. 7.	10^{26}	6 „ 03 „	19	7,723	3,18	1,98	245,6	152,9	0,622	Nach 2 Std.	0,565
4. 7.	11^{25}	11 „ 31 „	19	7,856	3,01	2,04	236,4	160,2	0,677	„ 3 „	0,587
4. 7.	12^{24}	10 „ 04 „	19	8,051	3,22	2,12	259,2	170,7	0,658	„ 4 „	—
4. 7.	1^{22}	10 „ 08 „	18	7,719	3,09	2,08	238,5	160,5	0,653	„ 5 „	0,559
4. 7.	2^{21}	10 „ 16 „	19	7,781	3,21	2,04	249,8	158,7	0,635	„ 6 „	—
4. 7.	3^{22}	9 „ 28 „	18	7,384	3,20	2,04	236,3	151,0	0,639	„ 7 „	0,437
4. 7.	4^{21}	10 „ 22 „	18	7,763	3,14	2,02	243,8	156,8	0,643	„ 8 „	—



des R. Q. ein, sondern, wie das schon **Bernstein** und **Falta** gefunden haben, bleibt er oft unter dem Niveau des Hungerwertes. Wir fanden auch keine bedeutende Steigerung in dem Verbrauch des O_2 und in der Ausgabe von CO_2. Wichtig ist jedoch, was wir vom Blutzuckerniveau folgern können. Nach Verabreichung des aus 300 g Weizenmehl be-

Tabelle XIV (P. V.).

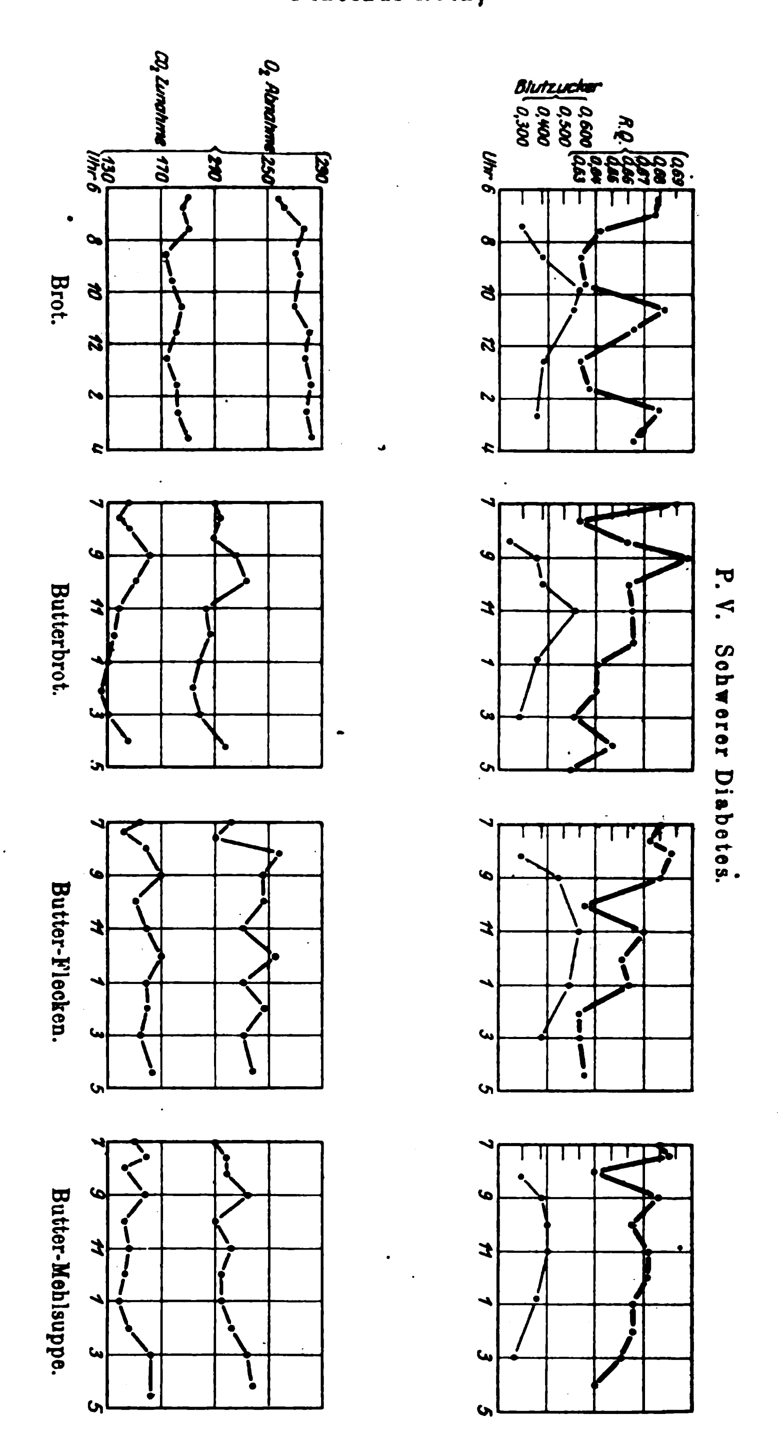
Datum	Anfang (des Versuchs)	Dauer (des Versuchs)	Atmungszahl p. Min.	Luftmenge p. Min.	O_2-Abnahme (in der Ventilationsluft p. Lit.)	CO_2-Zunahme (in der Ventilationsluft p. Lit.)	O_2-Verbrauch (pro Min. ccm)	CO_2-Abgabe (pro Min. ccm)	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen	Blutzucker pCt.
1918											
2. 7.	6^{38}	5 Min. 41 Sek.	20	7,103	2,93	2,04	269,3	185,5	0,689	Nüchternwert	—
2. 7.	6^{51}	5 „ 56 „	21	6,030	3,02	2,04	272,2	183,9	0,675		—
2. 7.	7^{13}	6 „ — „	21	7,007	3,17	2,05	285,2	184,5	0,646		0,323
2. 7.	8^{30}	5 „ 58 „	20	7,134	3,04	1,93	275,7	175,0	0,633	Nach 1 Std. nach Entnahme 300 g Weizenmehl	0,480
2. 7.	9^{29}	6 „ 08 „	21	7,228	3,10	1,98	279,1	178,3	0,638	Nach 2 Std.	0,610
2. 7.	10^{30}	6 „ 25 „	21	7,341	3,24	2,26	271,8	189,5	0,697	„ 3 „	0,590
2. 7.	11^{28}	6 „ 36 „	21	7,740	3,56	2,35	283,0	186,9	0,660	„ 4 „	—
2. 7.	12^{28}	7 „ — „	22	7,890	3,00	1,97	279,0	178,2	0,638	„ 5 „	0,470
2. 7.	1^{27}	7 „ 05 „	20	7,680	3,17	2,06	285,1	184,3	0,645	„ 6 „	—
2. 7.	2^{26}	7 „ 18 „	21	7,325	2,91	2,03	269,4	185,6	0,689	„ 7 „	0,401
2. 7.	3^{27}	7 „ 17 „	21	7,628	3,88	2,58	284,8	189,4	0,664	„ 8 „	—

Tabelle XV (P. V.).

1918											
23. 7.	6^{54}	8 Min. 42 Sek.	20	6,105	3,40	2,40	212,4	146,9	0,691	Nüchternwert	—
23. 7.	7^{10}	9 „ 07 „	20	5,934	3,62	2,25	214,8	133,5	0,621		0,263
23. 7.	7^{31}	9 „ 26 „	20	5,834	3,64	2,42	212,4	141,2	0,664		—
23. 7.	8^{56}	8 „ 16 „	20	6,643	3,37	2,43	223,8	161,4	0,721	Nach 1 Std. nach Einnahme 300 g Weizenmehl + 100 g mit Butter hergest. Brot.	0,360
23. 7.	9^{56}	9 „ 22 „	20	5,784	4,03	2,67	233,1	154,4	0,662	Nach 2 Std.	0,379
23. 7	11	9 „ 38 „	20	5,407	3,75	2,49	202,7	134,6	0,664	„ 3 „	0,608
23. 7.	12^{01}	10 „ 34 „	21	5,109	4,05	2,60	206,9	132,8	0,642	„ 4 „	—
23. 7.	1	10 „ 16 „	20	5,533	3,57	2,32	197,5	128,4	0,649	„ 5 „	0,495
23. 7.	2	9 „ 47 „	21	5,560	3,48	2,21	193,3	122,8	0,635	„ 6 „	—
23. 7.	2^{56}	9 „ 54 „	22	5,473	3,63	2,37	198,7	129,7	0,652	„ 7 „	0,329
23. 7.	3^{57}	8 „ 57 „	21	6,070	3,65	2,34	221,5	142,0	0,639	„ 8 „	—

Tabelle XVI (P. V.).

1918											
4. 7.	7^{07}	6 Min. 30 Sek.	20	8,349	2,80	1,91	232,8	159,4	0,682	Nüchternwert	—
4. 7.	7^{15}	6 „ 46 „	19	8,115	2,71	1,82	219,9	147,7	0,671		0,392
4. 7.	7^{38}	10 „ 23 „	18	8,510	2,70	1,88	229,8	160,0	0,696		—
4. 7.	9^{22}	10 „ 28 „	18	7,697	3,23	2,21	248,5	170,0	0,684	Nach 1 Std. nach Einnahme 300 g Weizenmehl + 100 g mit Butter hergestellter Mehlsuppe (1/2 Std. gekocht).	0,534
4. 7.	10^{26}	6 „ 03 „	19	7,723	3,18	1,98	245,6	152,9	0,622	Nach 2 Std.	0,565
4. 7.	11^{25}	11 „ 31 „	19	7,856	3,01	2,04	236,4	160,2	0,677	„ 3 „	0,587
4. 7.	12^{24}	10 „ 04 „	19	8,051	3,22	2,12	259,2	170,7	0,658	„ 4 „	—
4. 7.	1^{22}	10 „ 08 „	18	7,719	3,09	2,08	238,5	160,5	0,653	„ 5 „	0,559
4. 7.	2^{21}	10 „ 16 „	19	7,781	3,21	2,04	249,8	158,7	0,635	„ 6 „	—
4. 7.	3^{22}	9 „ 28 „	18	7,384	3,20	2,04	236,3	151,0	0,639	„ 7 „	0,437
4. 7.	4^{21}	10 „ 22 „	18	7,763	3,14	2,02	243,8	156,8	0,643	„ 8 „	—



reiteten Weckens steigt der Blutzucker aufs doppelte empor. Diese Steigerung hält fast bis zum Ende des Experiments ständig an. Es ist nun fraglich, wie sich das untersuchte Individuum während des Experiments in Hinsicht der Ausscheidung des Zuckers und des Azetons benimmt.

Aus diesem Grunde stellten wir eine Experimentsanordnung derart zusammen, dass wir nach zweitägiger strenger Kost und nach zweitägiger

Tabelle XVII (P. V.).

Datum	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Atmungszahl p. Min.	Luftmenge p. Min.	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft p Lit.	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft p Lit.	O_2-Verbrauch pro Min. ccm	CO_2-Abgabe pro Min. ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen	Blutzucker pCt.
1918											
22. 7.	6^{45}	6 Min. 19 Sek	20	8,310	2,60	1,79	216,2	148,7	0,688	Nüchternwert	—
22. 7.	7	6 „ 35 „	20	8,186	2,67	1,90	218,5	155,5	0,711	Nüchternwert	0,298
22. 7.	7^{27}	6 „ 06 „	20	8,267	2,65	1,72	219,1	142,2	0,649	Nüchternwert	—
22. 7.	9	6 „ 21 „	22	8,542	2,70	1,86	230,7	158,9	0,688	Nach 1 Std. nach Einnahme 300 g Weizenmehl + 100 g mit Butter hergestellter Mehlsuppe (1/2 Std. gekocht).	0,373
22. 7.	10	6 „ 56 „	21	7,681	2,79	1,86	214,3	142,9	0,666	Nach 2 Std.	0,388
22. 7.	11	6 „ 31 „	20	8,284	2,70	1,83	220,1	147,9	0,671	„ 3 „	0,402
22. 7.	12	6 „ 48 „	21	7,920	2,65	1,80	209,9	142,6	0,679	„ 4 „	—
22. 7.	1	7 „ 22 „	20	7,655	2,72	1,81	208,2	138,6	0,665	„ 5 „	0,376
22. 7.	2	7 „ 01 „	20	7,277	3,04	2,03	221,2	147,6	0,667	„ 6 „	—
22. 7.	3	7 „ 41 „	21	7,732	3,08	2,07	238,2	161,9	0,653	„ 7 „	0,329
22. 7.	4^{03}	6 „ 25 „	20	7,343	3,12	2,04	243,7	157,6	0,643	„ 8 „	—

Gemüsediät während zwei Tagen das quantitative Verhalten des Zuckers, des Azetons (nach Messinger-Huppert) und des Ammoniaks (nach Ronchese-Malfatti) im Urin untersuchten. Die Resultate waren folgende:

	Zucker g	Azeton g	Gerhardt	H_3N g
I.				
1 Tag strenge Diät	80,8	3,2	++	4,1
	70,3	4,2	++	5,4
Gemüsetag	48,7	3,3	++	3,7
	40,6	2,9	++	3,5
300 g aus Weizenmehl hergestellt. Brot	129,7	3,2	++	3,9
	141,2	4,1	++	4,1
II.				
1 Tag strenge Diät	60,9	2,9	++	3,6
	58,3	2,9	++	3,9
Gemüsetag	39,7	2,2	++	2,9
	40,2	2,3	++	3,1
300 g aus Weizenmehl hergestellt. Brot + 100 g Butter	118,7	3,1	++	3,2
	126,9	3,4	++	3,5
III.				
1 Tag strenge Diät	72,4	3,5	++	4,5
	76,6	3,6	++	4,4
Gemüsetag	38,4	3,4	++	4,2
	42,3	3,1	++	3,9
300 g Weizenmehl + 100 g mit Butter hergestelltem Brot	108,7	2,9	++	4,1
	101,6	2,8	++	3,9
IV.				
1 Tag strenge Diät	68,3	3,7	++	4,7
	70,3	3,6	++	5,3
Gemüsetag	40,2	3,5	++	4,6
	39,2	3,4	++	4,4
300 g Weizenmehl + 100 g mit Butter hergestellt. Mehlsuppe (1 Std. gekocht)	98,3	2,9	++	3,9
	83,9	1,8	++	2 8

Aehnliche Resultate ergab auch der zweite Fall; d. h. die Menge des ausgeschiedenen Zuckers ist am kleinsten nach der Mehlsuppe und mit ihr sinkt auch das Azeton, ferner die Menge des Ammoniaks bei Einführung desselben Kohlehydratquantums. In kleinerem Masse ist dies zu konstatieren, wenn 300 g Weizenmehl und 100 g Butter in Form eines Brotkuchens verabreicht wird. Da der R. Q. unverändert blieb, kann man nicht an eine wesentlichere Zuckerverbrennung denken, sondern muss annehmen, dass der hohe Blutzuckerspiegel derart sinkt, dass der Blutzucker als Ersatz des mangelhaften Glykogendepots benutzt wird. Dabei können die an der Butter entstandenen Seifen ebenfalls eine Rolle spielen. Nachdem dieser Vorgang am auffallendsten nach Verabreichung der Mehlsuppe bzw. des Brotkuchens zu beobachten ist — was übrigens mit den bisherigen empirischen Erfahrungen auch übereinstimmt —, müssen wir daran denken, dass beim Kochen aus Stärke und Fett eine Verbindung entsteht, welche vielleicht zur Verseifung geeigneter ist.

Die Untersuchungen bei schweren Diabetikern decken sich im allgemeinen mit den Resultaten, welche bei Normalen bzw. bei leichten Diabetikern zu finden waren.

IV.

All dies zusammenfassend, lässt sich daher folgendes konstatieren:

Es besteht kein Zweifel, dass beim Zustandekommen der Wirkung der Mehlsuppen die gleichzeitig eingeführte Butter der wesentliche Faktor ist. Abgesehen davon, dass die Butter den Stoffwechsel der Kohlehydrate verlangsamt, scheint es sehr wahrscheinlich, dass sie mit Hilfe der entstandenen Seifen auch die diastatische Spaltung hemmen kann. Es ist möglich, dass die Stärke mit der Butter bzw. mit der aus dieser entstandenen Seife eine Verbindung bildet, welche überhaupt nicht imstande ist, diastatisch gespalten zu werden, und was an Zucker gebildet wird, aus der nicht verbundenen Stärke entsteht. Hier kann die Dauer des Kochens und die Art der Zubereitung, welche diese Verbindung intensiver gestaltet, ebenfalls von Wichtigkeit sein.

Man muss auch an die Glykogen fixierende und an die Glykogenspaltung hemmende Rolle der entstehenden Seife denken.

Nachdem in den Fäzes die Ausnutzung der Kohlehydrate sich als gut erwiesen hat, scheint dies die Auffassung Naunyn's zu unterstützen, nach welcher der gebundene Teil der Stärke nicht als Zucker, sondern als anderes Oxydationsprodukt in die Zirkulation gelangt. Endlich kann nicht ausser Acht gelassen werden, dass der aus dem nicht gebundenen Teil entstandene Zucker ebenfalls langsamer resorbiert werden kann, wobei die Wirkung der Seifen im Sinne einer Verminderung der Oberflächenspannung als ein die Resorption hemmender Faktor eine Rolle spielen kann.

Die erwähnten Gesichtspunkte scheinen mehrere bisher unbekannte und zum Teil empirische Tatsachen zu erklären und dürften die Frage der viel behandelten Mehlsuppe erläutern. In Zukunft wäre es Sache der Diätetik, diese Experimente und die aus diesen gezogenen Schlüsse am Krankenbett zu verwerten. Es muss versucht werden, Gebäck,



welches durch die Eindickung der lange Zeit gekochten Mehlsuppe erzeugt wurde, zu verabreichen, ferner wäre es sehr interessant, zu versuchen, ob dann, wenn man den Diabetikern mit Seife hergestellte Brotspeisen gebe, sich nicht eine vorteilhaftere Ausnutzung der Kohlehydrate erzielen liesse. Da die Seifen die Amylolyse schon in geringen Quantitäten hemmen, wären sie in grösseren Mengen dem Brote beizumengen und es ist nicht ausgeschlossen, dass auf diese Weise ein vorteilhafteres Diabetikerbrot zu erzeugen wäre. Die Lösung aller dieser Fragen ist die nächste Aufgabe der entsprechend ausgestatteten und kontrollierten diätetischen Küche.

Literaturverzeichnis.

1) Blum, Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 27. — 2) Magnus-Levy, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 27. — 3) Baumgarten und Grund, Arch. f. klin. Med. 1911. Bd. 104. — 4) Strauss, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 20. — 5) Róth, Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 47. — 6) Kaufmann, Arch. de physiol. 1896. p. 341. — 7) Hanriot-Richet, Compt. rend. de l'Acad. de scienc. 1888. p. 496. — 8) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 1917. — 9) Krehl, Pathol. Physiol. 1914. — 10) Naunyn, Der Diabetes mellitus. 1906. — 11) Gigon, Pflüger's Arch. Bd. 140. S. 509. — 12) Koraen, Skand. Arch. 1901. Bd. 13. S. 176. — 13) Kendi, Magyar Orvosi Arch. 1916. 5. — 14) Bernstein und Falta, Arch. f. klin. Med. Bd. 127. H. 1/2.



XII.

Das postmortale Auskultationsphänomen.

Von

Dr. **Friedrich Haberlandt,** Berlin.

H. E. Hering hat im Jahre 1911 über ein postmortales Auskultationsphänomen beim Menschen berichtet, das von verschiedenen Beobachtern bestätigt worden ist. Hering versteht unter „klinischem" Tod „den Zustand eines Individuums nach dauerndem Sistieren der klinisch feststellbaren Zirkulations- und Atmungserscheinungen". Das postmortale Auskultationsphänomen schildert Hering folgendermassen: „Es besteht in einem $^1/_2$ bis etwa 2 Minuten anhaltenden, kontinuierlichen, leisen Rauschen, das man über dem Herzen noch hören kann, nachdem alle sonst wahrnehmbaren Erscheinungen der Zirkulation und der Atmung nicht mehr vorhanden sind." Ich habe ein ähnliches Phänomen seit 1914 dreimal beobachten können; das erstemal bei einem 7jährigen, kräftigen Knaben, der verunglückt war. Damals war mir das Auskultationsphänomen Hering's noch gänzlich unbekannt, so dass von irgend einer Suggestion meinerseits nicht die Rede sein kann.

Der 7jährige Knabe wurde am 16. 2. 1915 von einem Auto angefahren und brach sofort bewusstlos zusammen. Ich war bei dem Unfall zugegen und unterzog den Knaben sofort einer Untersuchung. Irgendwelche äussere Verletzungen waren nicht zu konstatieren. (Kot war sofort nach der Verletzung in geringer Menge unwillkürlich abgegangen.) Die gleichweiten, runden, erweiterten Pupillen reagierten nicht auf Lichteinfall. Die Atmung war zunächst beschleunigt (25 pro Min.), um bald in ein Cheyne-Stokes'sches Atmen überzugehen. Am Herzen waren sofort nach dem Unfall laute, reine Töne zu hören. Puls 64—56 (!), rhythmisch, aber irregulär. (Geringe Spannung der Arterie.) In Anbetracht dessen, dass innere Blutungen nicht anzunehmen waren, vielmehr eine Shockwirkung wahrscheinlich war, so injizierte ich dem Pat. 0,2 Ol. camphorat. Der langsame Puls war als pathologisch anzusehen; die Mutter des Verunglückten gab mir an, er sei stets ein sehr lebhaftes Kind gewesen und habe immer eine Pulszahl von mindestens 80 pro Min. gehabt. Der geschilderte Krankheitszustand dauerte nur 10 Minuten, dann stand plötzlich die Atmung still. Nach dem Atmungsstillstand waren zunächst noch einige Herztöne zu hören; dann war 5 Minuten lang (bei Pulslosigkeit) über der Herzspitze ein feines, rauschendes Geräusch hörbar. Um eine Selbsttäuschung auszuschliessen, setzte ich mehrmals das einfache, aus Hartgummi bestehende Hörrohr ganz ab, konnte mich aber immer wieder von dem Bestehen des Geräusches überzeugen. Nach 5 Minuten war das Geräusch nicht mehr hörbar, erst dann glaubte ich beruhigt sagen zu können: „das Kind ist tot". Eine Obduktion war leider nicht möglich.

Als Todesteilursache wäre nach meiner Ansicht eine innere Verblutung nur dann auszuschliessen gewesen, wenn man das Kind obduziert hätte. Als bestimmt nehme ich in diesem Falle eine Vaguserregung

an (Pulszahl 56!). Nach Hering jun. ist ein Tod durch Vagusreizung möglich, besonders dann, wenn es sich um Komplikationen handelt. „Neubürger und Edinger haben 1898 einen Fall von Herztod durch Akzessoriuswirkung mitgeteilt, bei dem die Obduktion einen Varix oblongatae ergab. In vivo waren, besonders in den letzten 9 Tagen, mit zunehmender Häufigkeit Anfälle von Bewusstlosigkeit beobachtet worden, in denen der Puls seltener wurde bzw. ganz aussetzte" (zit. nach Hering). O. Zoth (Graz) betonte in seinen physiologischen Vorlesungen die Möglichkeit des plötzlichen Herztodes durch Vaguserregung bzw. Akzessoriuserregung; es würde also der Ramus int. n. accessor., der in die Bahn des N. vagus übergeht und ihn mit motorischen Fasern (R. cardiaci) versorgt, durch seine Uebererregung den Tod herbeiführen. Im vorliegenden Falle wäre eine eventuell gemachte Morphiuminjektion als Teilursache des Todes anzusehen gewesen. Nach Hering kann ein passagerer Herzvagusstillstand unter Einwirkung von Giften (Digitalis, Morphium) zum definitiven werden. Kampfer wird nach Art seiner Wirkung kaum zu diesen Giften zu rechnen sein. Nach E. Poulsson (Lehrbuch der Pharmakologie) „führen Versuche am isolierten Säugetierherzen zu dem Resultat, dass zwar am regelmässig und gut arbeitenden Herzen keine ausgesprochene Wirkung zu spüren war. Wenn die Herztätigkeit dagegen, wie es bei diesen Versuchen bisweilen geschehen kann, nicht ordentlich in Gang kommt, sondern nur schwache, flimmernde Bewegungen auftreten, so stellen sich bei Zuleitung von kampferhaltigem Blut beinahe immer regelmässige und kräftige Kontraktionen ein. Froschherzen, die durch verschiedene Gifte fast gelähmt sind, werden durch Kampferdämpfe wieder zum Pulsieren gebracht." Die Ungiftigkeit des Kampfers hob auch kürzlich E. Hoke wieder hervor (Wiener klin. Wochenschrift, 1919, Nr. 33). — (Vielleicht wäre in diesem Falle eine Atropininjektion zu versuchen gewesen und in diesem ähnlichen Fällen anzuwenden.)

Soweit ein diesbezügliches Urteil möglich war, lag bei dem Knaben ein Status thymico-lymphaticus, der zum plötzlichen Eintritt des HKF disponieren soll, nicht vor. Eine Blutdrucksenkung habe ich bei dem kleinen Patienten — freilich ohne Apparat — konstatieren können; wie sie ganz einwandfrei zu erklären ist, steht dahin. Die Obduktion hätte auch da vollständigen Aufschluss ermöglicht. Jedenfalls ist auch eine Blutdrucksenkung ein das HKF begünstigendes Moment.

Die elektrographische Methode von Einthoven, von Fr. Kraus in die Klinik eingeführt, wäre auch nach Hering in Fällen wie dem vorigen anzuwenden. Dem postmortalen Auskultationsphänomen im vorliegenden Falle entspricht nach meiner Ansicht „Herzflimmern". Das Phänomen wäre wahrscheinlich noch dann zu hören, wenn das Herzflimmern sogar nicht mehr sichtbar (bei eröffnetem Brustkorb sowohl als auch vor dem Röntgenschirm), sondern nur durch das Elektrokardiogramm zu erweisen wäre. Herr Geheimrat Prof. Fr. Kraus war so gütig, mir gelegentlich einer Erörterung über meine Beobachtungen zu sagen: „Obwohl das Flimmern am ausgeschnittenen Herzen nicht mehr sichtbar ist, so ist es doch durch das Elektrokardiogramm



nachzuweisen." Mein Zusatz: „und auch zu hören" wäre experimentell zu stützen. (Es würden Versuche sowohl am ausgeschnittenen Herzen im Flimmerzustande als auch an Tieren anzustellen sein, bei denen HKF künstlich zu erzeugen und eventuell durch Eröffnung des Thorax zu kontrollieren wäre. Ich denke dabei auch an die Verwendung von Apparaten zur möglichsten Verstärkung des nach meiner Ansicht durch das Flimmern bedingten Geräusches; s. auch später.)

Der zweite Krankheitsfall, bei dem ich das postmortale Auskultationsphänomen beobachtet habe, betraf einen 31jährigen französischen Soldaten F. L., der wegen eines Lungenschusses in einem Stuttgarter Lazarett lag. Derselbe war nur 3 Wochen krank; ein Empyem komplizierte das Krankheitsbild. Der Exitus erfolgte ziemlich rasch; ihm ging ein schwerer, etwa halbstündiger Todeskampf voran. Das Herz erschien bis zuletzt kräftig, wie ich mich auch bei mehrfachen, eigenen Obduktionen von französischen Soldaten von der gut beschaffenen, meist hypertrophischen Herzmuskulatur überzeugen konnte. Bei der Aussichtslosigkeit des Falles entschloss ich mich (etwa $^1/_4$ Stunde vor dem Exitus) zu einer Morphiuminjektion; sie schien kaum eine Wirkung auszuüben. Ganz plötzlich stand die Atmung still, einige Herztöne waren nach Atemstillstand noch zu hören, dann war 10 Minuten lang das postmortale Auskultationsphänomen hörbar. (Mit Ausbleiben der Herztöne erfolgte Aufhören des Pulsschlages.)

Auch in diesem Falle setzte ich mehrmals das Hartgummistethoskop ganz ab, konnte mich aber immer wieder von dem Phänomen überzeugen. Als Todesursache nehme ich in diesem Falle schwere Zerstörungen beider Lungen und das Empyem an. (Der Gewehrschuss ging durch beide Lungen.)

Eine Obduktion durfte ich in diesem Falle aus hygienischen und dienstlichen Gründen nicht vornehmen. Sie hätte nach dem klinischen Befunde wohl ein gutes, etwas hypertrophisches Herz ergeben. (Pulszahl 72—76, Atmung 32, am Todestage bis zum Tode abends $10^1/_2$ Uhr.) Irgendwelche, das plötzliche Auftreten von HKF begünstigende Momente schienen mir in diesem Falle nicht vorzuliegen. Eine stärkere Anhäufung von CO_2 ist nach Hering ein das HKF auslösender Koeffizient. Dies wäre bei Beurteilung des vorliegenden Falles in Betracht zu ziehen, doch meint Hering wohl die plötzliche und stärkere Anhäufung der CO_2, die zum HKF disponiert.

In diesem Falle entspricht nach meiner Ansicht also das postmortale Auskultationsphänomen ebenfalls einem HKF, welches aber nicht als „letales" im Sinne Hering's aufzufassen ist. — Frey (Kiel) meint im Gegensatz zu Hering überhaupt, dass das HKF nicht zur Erklärung des plötzlichen Stillstandes der Herztätigkeit und der Atmung herangezogen werden kann; bei zahlreichen sterbenden Menschen hätte Kammerflimmern elektrokardiographisch nie nachgewiesen werden können. Stichhaltige Beweise dafür, dass es ein „letales" HKF nicht gibt, führt Frey aber nicht an (s. Münch. med. Wochenschr., 1919, Nr. 38, Med. Gesellschaft in Kiel).

Der dritte Fall betraf einen 60jährigen Heizer (eines militärischen Instituts). In den letzten 2 Wochen vor dem Tode litt er nach Angabe seiner Ehefrau unter plötzlich auftretenden Schwindelsymptomen, wiederholtem heftigen Nasenbluten; seine Arbeit habe er aber nie unterbrochen. In der Nacht vom 10. zum 11. 7. 1919 schlief er sehr unruhig. Nach Schilderung der Frau haben auch klonische Zuckungen in oberen und



unteren Extremitäten bestanden. Frühmorgens am 11. 7. fand ihn seine Frau „laut atmend“, „mit Schaum vor dem Munde“ ohne Bewusstsein im Bette liegend. Um 9 Uhr früh traf der Oberstabsarzt des Instituts Dr. Garlipp den Patienten bei vollständiger Bewusstlosigkeit; er stellte apoplektischen Insult, linksseitige Hemiplegie fest. Um 9 Uhr 45 Min. machte ich bei dem Patienten a. B. einen Aderlass, entnahm aber wegen des sehr rasch sinkenden Blutdruckes nur höchstens 100 ccm Blut. — Ich stellte folgenden Befund fest: Links untere Fazialislähmung, linksseitige Hemiplegie. Die Pupillen waren gleichweit, rund, ziemlich stark erweitert, reagierten ganz minimal auf Lichteinfall. Sämtliche Sehnenreflexe waren nicht zu erzielen. Typischer Cheyne-Stockes'scher Atemtypus (28 pro Min.). Am Herzen, dessen Dämpfung nach links etwas verbreitert war, waren reine Töne allseits zu hören; die Akzentuation des II. Aortentones war auffallend. Der Puls war rhythmisch (68—72), mitunter irregulär. (Urin und Kot waren unwillkürlich abgegangen.) — Wir sahen von einer medikamentösen Behandlung des Pat. ab, beschränkten uns ausser dem Aderlass auf Verordnung einer Eisblase. Um 10 Uhr 30 Min. musste ich den Pat. verlassen; wir hatten die Angehörigen auf einen baldigen Exitus vorbereitet; derselbe trat nach genauer Angabe der Angehörigen um 2 Uhr 30 Min. ein. In der Agone sollen reichlich schleimige, etwas blutig gefärbte Massen expektoriert worden sein. Um 3 Uhr 15 Min. besichtigte ich den Toten. Es waren alle Zeichen des Todes vorhanden (Muskelstarre war erwartungsgemäss noch nicht eingetreten), doch hörte ich sofort mittels 2 Stethoskope (Hartgummi und biaurales Stethoskop) über der Herzspitze ein feines, leises Rauschen. Um wieder eine Täuschung auszuschliessen, setzte ich mehrmals das Stethoskop ab, nahm aber immer wieder das Auskultationsphänomen wahr. 10 Minuten lang war dasselbe hörbar. 3 Uhr 30 Min. nachmittags unterzog ich den Toten einer nochmaligen Untersuchung; das Auskultationsphänomen war nicht mehr festzustellen.

Ich erkläre mir diesen Krankheitsfall und das Auskultationsphänomen nach dem klinischen Tode folgendermassen: Bei bestandener Arteriosklerose (nach Bericht der Ehefrau wahrscheinlich besonders der Hirngefässe) und gutem, etwas hypertrophischem Herzen, erfolgte in der Nacht vom 10. zum 11. 7. 1919 ein apoplektischer Insult. Es ist wohl anzunehmen, dass das Atemzentrum besonders geschädigt wurde. Dafür spricht — nach den Erhebungen — die schon in der Nacht deutlich verstärkte, „laute“ Atmung. Zur Zeit, als der Cheyne-Stokes'sche Atemtypus auftrat (nach Angabe der Angehörigen etwa um 8 Uhr früh) und später um 10 Uhr 30 Min., funktionierte das Herz relativ gut. Ich sehe den Tod an bedingt durch den apoplektischen Insult, Lähmung oder Zerstörung des Atemzentrums. Ueber letzteres, besonders seine Lage, gehen ja die Ansichten noch auseinander. Nach Tigerstedt (Lehrbuch der Physiologie) ist von verschiedenen Autoren, so von Gierke, Mislawsky, Gad und Marinescu die genauere Begrenzung des im Kopfmark gelegenen Atemzentrums versucht worden, ihre Ergebnisse stimmen aber gar nicht überein. Jedenfalls spielen auch die vom Grosshirn zum Atemzentrum verlaufenden Bahnen eine grosse Rolle, so auch im vorliegenden Falle. Das bis 45 Minuten nach dem „klinischen“ Tode wahrnehmbare, postmortale Auskultationsphänomen erkläre ich mir durch Herz(kammer)flimmern. Dies muss als durchaus möglich zugegeben werden.

Für das „letale“ Flimmern gibt Hering eine deutliche Begrenzung an: „Das Aufhören des letzten Atemzuges“. „Damit sei aber nicht gesagt, dass das Flimmern diesen letzten Atemzug nicht noch



einige Zeit überdauern könnte. Diese Zeit kann sicherlich 45 Minuten währen; ich weise an dieser Stelle auf Versuche am überlebenden Menschenherzen hin (Th. Deneke und H. Adam, Beobachtungen am isolierten, überlebenden menschlichen Herzen. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther., 1906, Bd. 2, S. 431). Nochmals möchte ich zu diesem Falle bemerken, dass am Herzen auskultatorisch und perkutorisch — ausser Akzentuation des II. Aortentones und geringer Verbreiterung der Herzdämpfung nach links — kein abnormer Befund zu erheben war, und betonen, dass im besonderen eine Dilatation des Herzens nicht nachzuweisen war. Hering hebt nämlich in seiner Monographie hervor, dass eine Dilatation, die auf Herzschwäche beruht, das Auftreten von Herzkammerflimmern begünstige.

Das postmortale Auskultationsphänomen führe ich in allen drei beschriebenen Fällen auf Herzkammerflimmern zurück und glaube, dass diese Erklärungsweise zum mindesten in vielen anderen Fällen, in denen ein postmortales Auskultationsphänomen beobachtet wurde, heranzuziehen wäre.

Abgesehen von den Fällen plötzlichen Herztodes — des Sekundenherztodes Hering's —, in denen HKF vielleicht relativ häufig nachgewiesen werden könnte, wird man auch sonst bei Sterbenden ein postmortales Auskultationsphänomen nicht gar so selten beobachten können; wünschenswert wäre eine Verfeinerung der gewöhnlichen Auskultationsmethode, ich komme darauf noch zurück.

Was nun überhaupt die Entstehungsweise des postmortalen Auskultationsphänomens anlangt, so wird man in den verschiedenen Fällen wahrscheinlich nicht immer die gleiche Erklärung geben können. Es wird bei seiner Erklärung in den einzelnen Fällen rigoros vorzugehen sein. Nimmt man — und diese Meinung vertrete ich für meine drei Fälle — an, dass dem Auskultationsphänomen ein Herz(kammer)flimmern zugrunde liegt, so wird man vor allem auch Blutungen — aus Gefässen grösseren und kleineren Kalibers — ausschliessen müssen. Dies gilt natürlich besonders für die Fälle, bei denen der Tod ein gewaltsamer war oder Arteriosklerose der äusseren Gefässe festzustellen ist[1]).

In Fällen von plötzlichem Herztod, in denen ein organisches Herzleiden nachgewiesen war, wird ein postmortales Auskultationsphänomen unschwer durch Herzflimmern zu erklären sein. (Berstungen von Gefässen und Blutungen aus denselben wären wiederum auszuschliessen.) Es wird dann in solchen Fällen noch die Entscheidung zu treffen sein, ob das Herzflimmern als „Reizsymptom“ in einem kranken und für Reize verschiedenster Art hypersensiblen Herzen anzunehmen ist oder — vielleicht der häufigere Fall — einem „Ausklingen“ von immer schwächer werdenden Kontraktionen entspricht. Anhaltspunkte für erstere Auslegung des HKF dürften öfters vorhanden sein und durch Momente, wie plötz-

1) Ich gehe dabei von der gewiss nicht unberechtigten Annahme aus, dass bei Herzstillstand aus eröffneten Gefässen fliessendes Blut am Thorax hörbare Schallerscheinungen hervorruft; wie lange, auch dies würde experimentell zu prüfen sein.



liche, aussergewöhnliche Innervationseinflüsse, rasche Giftwirkungen gegeben sein. Auch werden in solchen Fällen verschiedene Momente gleichzeitig wirksam sein.

In Fällen von nicht primärem Herztod, in denen dem Tode keine Herzerkrankungen, sondern schwere Erkrankungen anderer Organe vorangingen, wird man — wie ich in den Fällen 2 und 3 — um so eher auf ein postmortales Auskultationsphänomen stossen dürfen, je besser der Zustand des Herzens war. Ich setze dabei voraus, dass das Phänomen durch „Herzflimmern" bedingt ist: es wäre nicht etwas Aussergewöhnliches, dass nach dem „klinischen" Tode das Herz (das doch im ausgeschnittenen und überlebenden Zustand so resistent und relativ leicht erregbar ist) in einem Zustand der Funktion („Herzflimmern") kürzere oder längere Zeit verharrt, der eben noch wahrnehmbar, aber auch leicht zu übersehen ist.

In solchem Zustand könnte auch das Herz in Fällen von Scheintod sich befinden.

Hering führt zwar in seiner Monographie (S. 82) an, dass bei Versuchen an Hunden (die den Verblutungstod erlitten) beim Auskultieren der Brust keine Schallerscheinungen zu verzeichnen waren, obwohl bei der darauf folgenden Eröffnung des Brustkorbes die Kammern „ein schwaches Schlagen oder Flimmern" wahrnehmen liessen.

Eine besondere praktische Bedeutung ist dem beschriebenen Auskultationsphänomen wohl kaum zuzumessen, es sei denn, dass es bei Menschen zu beobachten ist, die — vorher gesund — unter den Erscheinungen des Shocks „gestorben" sind oder nach Vergiftungserscheinungen die Zeichen des klinischen Todes darbieten. — Hier wird eine genaueste Auskultation (eventuell von verschiedenen Personen vorgenommen) unter Zuhilfenahme der Kontrolle des Elektrokardiographen und der Herzschallregistrierapparate am Platze sein.

Während der Elektrokardiograph am geeignetsten wäre, die richtige Wahrnehmung des postmortalen Auskultationsphänomens zu bestätigen, wieder vorausgesetzt, dass ihm „Herzflimmern" zugrunde liegt, seine Anwendung aber wohl nur in Kliniken, die im Besitz dieses teuren Apparates sind, in Betracht kommen dürfte, sind die verschiedenen Herzschallregistrierapparate, die Gerhartz („Die Registrierung des Herzschalls", Berlin 1911, Verlag Springer) genau beschreibt, künftighin vielleicht mit Erfolg zur Bestätigung des postmortalen Auskultationsphänomens anzuwenden.

Die Methode von Hürthle zur objektiven Herzschallregistrierung, bedient sich der Schwingungen eines in den Apparat eingeschalteten Mikrophons, die durch einen Elektromagneten registriert werden.

Einthoven benutzte zum Nachweise der Spannungsdifferenzen, die durch die Membranschwingungen im eingeschalteten Telephonstromkreise erzeugt werden, das Lippmann'sche Kapillarelektrometer. Später ersetzte er es durch das viel empfindlichere Saitengalvanometer.

[Versuche, bei denen die Schallregistrierung mit Hilfe von flüssigen Membranen bewerkstelligt wird, erwähnen schon Helmholtz und Mach: an einem Resonator oder tönenden Pfeife werden Seifenlamellen ange-



bracht: die Schwingungen werden an einem in der Membran sich spiegelnden Lichtpunkt beobachtet. — Praktisch verwertet hat diese Methode zuerst Taylor.]

Um das „postmortale Auskultationsphänomen“ der Beobachtung zugänglicher zu machen, wären eventuell auch die Apparate zu verwenden, die bei der Herzschallregistrierung der Schallverstärkung dienen.

Wie bei dem schon erwähnten Apparate von Hürthle, geschieht bei einem Teil der Apparate die Schallverstärkung durch verschieden gebaute Resonatoren, die aber — wie Gerhartz besonders hervorhebt — die Klangfarbe der aufgenommenen Töne mehr oder weniger beeinflussen. Dieser Nachteil käme bei der Aufnahme (bzw. Verstärkung) des postmortalen Auskultationsphänomens ja nicht — oder weniger in Betracht.

Mit dem „hydraulischen Mikrophon“ nach Chichester Bell will Gerhartz keine zufriedenstellenden Erfahrungen gemacht haben. Die meisten Herzschallregistrierapparate „mit Schallverstärkung“ bedienen sich des Telephons oder Mikrophons; speziell das Mikrophon von Majorana ist bei diesen Apparaten verwendet worden.

Unter den übrigen Verstärkungsapparaten ist nach Gerhartz der Brown'sche Apparat am gebräuchlichsten; Gerhartz schildert diesen Apparat in seiner Monographie genauer. Der Apparat besteht im wesentlichen aus einem elektrischen Stethoskop, in das ein Telephonrelais eingeschaltet ist: es soll imstande sein, die Herztöne etwa 20fach zu verstärken.

Gerhartz gibt auch fernerhin in seiner Monographie an, wie man den Herzschall möglichst verlustfrei zuleiten kann. Er bevorzugt konische Aufnahmetrichter, mit denen man von einer grösseren Fläche den Schall abnehmen und hiermit seine Intensität steigern kann. Diese Art der Schallzuleitung käme bei der Wahrnehmung und Registrierung des postmortalen Auskultationsphänomens in Betracht.

Die im Vorstehenden angeführten Apparate dürften (mit vereinfachenden Abänderungen und zweckmässigen Verbesserungen) zur weiteren Prüfung des postmortalen Auskultationsphänomens zu verwenden sein. Sie können geeignet sein, den vielleicht von mancher Seite erhobenen Einwand zu beseitigen, die Wahrnehmung des postmortalen Auskultationsphänomens sei zu subjektiver Natur.

Nach Niederschrift und Deutung meiner drei Beobachtungen finde ich in der Literatur noch den Krankheitsfall H. E. Hering's, bei welchem er zuerst ein „postmortales Auskultationsphänomen“ beobachtet hatte, genauer erörtert (Deutsche med. Wochenschr., 1911, Nr. 1). Hering beschreibt das Auskultationsphänomen, wie ich es zu Beginn dieser Mitteilung nach ihm zitiert habe, schliesst der Beschreibung seine eigene Anschauung über dasselbe an. — Hering glaubt nun nicht, dass dem Phänomen „Herzflimmern“ zugrunde liegt, zum mindesten lässt er es als fraglich erscheinen, ob das „flimmernde“ Herz ein über dem Thorax hörbares Auskultationsphänomen erzeugen könne. Experimentell konnte er sich davon seinerzeit noch nicht überzeugen. Nach Hering



handelt es wahrscheinlich bei dem Auskultationsphänomen um ein Gefässgeräusch. „Falls dies zutrifft, so wäre der Beweis dafür erbracht, dass auch beim Menschen nach Stillstand des Herzens das Blut noch einige Zeit fortfährt, aus den Arterien nach den Venen sich zu bewegen" (zit. nach Hering). [A. v. Bezold und R. Gscheidlen haben bereits 1867 diese Erscheinung bei Versuchen an Kaninchen wahrnehmen können.] Von Bedeutung ist nun aber, dass das postmortale Auskultationsphänomen, falls es auf einem Gefässgeräusch beruht — auch nach Hering kaum länger als 1—2 Minuten nach dem klinischen Tode hörbar sein dürfte. Bei meinem dritten Krankheitsfall, bei dem ich das Phänomen beobachtet habe, war nun ganz besonders auffallend, dass es noch 45 Minuten nach dem Tode zu hören war. Meine Auffassung über das Zustandekommen des Geräusches, dass es durch „Herzflimmern" bedingt sei, gewinnt dadurch eine ganz besondere Stütze: ein Gefässgeräusch dürfte wohl in diesem Falle auszuschliessen sein. Hier will ich nochmals erwähnen, dass ich das Auskultationsphänomen in den Fällen 1 und 2 5 Minuten, bzw. 10 Minuten lang nach dem klinischen Tode gehört habe; auch in diesen beiden Fällen würde die Dauer des Phänomens wohl zu Gunsten meiner Ansicht sprechen, dass ihm ein „Herzflimmern" zugrunde liegt. Mit Hilfe welcher Apparate ich auch die experimentelle Prüfung des Zustandekommens des Phänomens zu erleichtern hoffe, habe ich bereits des Näheren angeführt. Auch Versuche am ausgeschnittenen, flimmernden Herzen, wie ich sie bei Besprechung des ersten Falles angedeutet habe, könnten zur vollständigen Klärung der Frage dienen. Wie sehr das auch nur noch flimmernde Herz Schallerscheinungen zu erzeugen vermag, würde sich dabei herausstellen.

Es wird übrigens auch durchaus möglich sein, dass das postmortale Auskultationsphänomen in den verschiedenen Fällen verschiedenen Erscheinungen seinen Ursprung verdankt — einem Gefässgeräusch, wie Hering meint, andererseits „Herzflimmern", wie ich auf Grund meiner drei Beobachtungen es anzunehmen geneigt bin.

Zusammenfassend sei also über meine Beobachtungen gesagt: In drei Krankheitsfällen, in denen anzunehmen war, dass das Herz bis ad exitum in relativ gutem Zustand sich befand, war nach dem „klinischen" Tode ein leises, rauschendes Geräusch über der Herzspitze hörbar; ich führte es auf „Herzflimmern" zurück, wozu mich namentlich die Dauer des Geräusches bewogen hat. Die Methoden, die zur Klärung des Phänomens anzuwenden wären, habe ich bereits im Vorstehenden angeführt; dabei will ich aber ausdrücklich bemerken, dass H. E. Hering (Deutsche med. Wochenschr., 1911, Nr. 1) auch auf die Verwendung des Elektrokardiographen und die mikrophonische Aufnahme des Geräusches hingewiesen hat. Ob das Phänomen, das Hering beobachtete, mit meinem identisch ist, ist vorläufig noch eine offene Frage.



XIII.

Aus dem K. u. K. Kriegsspital III, Wien-Baumgarten
(Komm. O.-St.-A. I. Kl. Dr. Joh. Scheidel).

Ueber die Wirkung des Sonnenlichtes auf Malariaparasiten.

Von

cand. med. **Rudolf Reitler.**

(Hierzu Tafel I.)

Direktes Sonnenlicht übt eine beträchtliche mikrobizide Wirkung aus, nicht nur auf Bakterien, sondern auch auf manche Protozoen, und zwar vor allem auf parasitische Formen. Während aber für zahlreiche Protozoenarten Kulturverfahren seit längerer Zeit schon bekannt sind und dadurch die Möglichkeit der Prüfung auf deren Lichtempfindlichkeit gegeben war, fehlte für die Plasmodien, welche z. T. als Malariaerreger in der Pathologie eine so wichtige Rolle spielen, ein solches Verfahren bis vor wenigen Jahren. Bass machte nun im Jahre 1911 die Entdeckung, dass sich Malariaparasiten lebend erhalten und einige Zeitlang fortentwickeln, wenn man sie bei einer Brutschranktemperatur von 38 bis 41 ° C im defibrinierten, in dünner Schicht in Reagensgläser verteilten, sterilen Blut züchtet, welchem sterile Dextroselösung (0,1 ccm einer 50 proz. wässrigen Lösung zu 8—10 ccm Blut) zugesetzt wurde. Es gelang ihm auf solche Weise, die Plasmodien eine Generation lang zu züchten. Dieses Kulturverfahren brachten wir in Anwendung, um das Verhalten der Malariaparasiten gegen Sonnenlicht zu untersuchen. Das kompliziertere Verfahren nach Perekropoff war für diese Untersuchungen unnötig, da es sich nie um eine lange Beobachtungsdauer handelte.

Die Versuchsanordnung war folgende: Aus dem Blute, welches einem Malariakranken mittels Venenpunktion entnommen war, wurden nach der beschriebenen Methode 2 Kulturen angelegt. Die eine setzten wir dem direkten Sonnenlicht aus, die andere kam als Kontrolle in den Brutschrank. Knapp vor der Belichtung und während derselben wurden in bestimmten Intervallen immer je 2 Ausstriche aus beiden Kulturen gemacht und nach Beendigung der ganzen Untersuchung nach Giemsa oder mit polychromem Methylenblau nach Unna gefärbt. Während der Belichtung wurde die Temperatur in der Sonne beständig gemessen. Da wir die Versuche an den heissen Juli- und Augusttagen 1917 anstellten, hielt sich die Temperatur stets innerhalb der von Bass als optimal angegebenen Höhen. Die frisch erkrankten Patienten, deren Blut zur Unter-



suchung kam, hatten niemals weder unmittelbar vor diesem Rezidiv noch während desselben Chinin gebraucht.

Diese Versuche zeigten, dass Malariaparasiten durch direktes Sonnenlicht innerhalb ein bis zwei Stunden abgetötet werden. Die Plasmodien kugeln sich zuerst ab, die bizarren Schizontenformen verschwinden. Dann schrumpfen die Parasiten, werden überstark mit einem Stich ins Violette färbbar und zeigen keine Vakuole mehr, der Kern erscheint als eine unscharf begrenzte völlig strukturlose Scheibe. Hierauf kommt es zum Austritt der Parasiten aus dem Erythrozyten: Man findet im Präparat zahlreich freiliegende geschrumpfte Formen, ab und zu auch solche, die z. T. im Erythrozyten liegen, z. T. ausserhalb desselben. Dabei ist der Mechanismus dieses Vorganges nicht ganz klar. Sicher ist jedenfalls, dass es sich nicht um ein Freiwerden der Plasmodien durch völlige Zerstörung der Erythrozyten handeln kann, wie die während des Austrittes aus einem morphologisch intakten Erythrozyten fixierten Individuen beweisen. Dagegen scheint es auf Grund einiger kontinuierlicher Beobachtungen eines und desselben Parasiten bei Bestrahlung im Mikroskop selbst wahrscheinlich, dass der durch das Plasmodium ohnehin schon stark lädierte Erythrozyt durch das Sonnenlicht so weit geschädigt wird, dass der Parasit infolge ganz geringer mechanischer Einwirkungen (z. B. Schütteln der Kultur, Anfertigen des Blutstriches usw.) aus demselben herausgleitet. Schädigungen der nicht infizierten roten Blutkörperchen sind erst nach längerer Belichtungsdauer (etwa 3 Stunden) wahrzunehmen. Endlich lösen sich die freiliegenden Parasiten auf: Man sieht ausserhalb der Erythrozyten Pigmenthäufchen, manchmal noch von einer äusserst blass färbbaren, violetten bis rosafarbenen Plasmazone umgeben, in der Mitte mitunter noch einen gleichfalls sehr schlecht färbbaren Kern einschliessend. Die Belichtungsdauer, die zur Abtötung nötig ist, ist für die verschiedenen Parasitenindividuen der gleichen Entwicklungsstufe verschieden, da man nach einer bestimmten Belichtungszeit die einen noch unversehrt, die andern schon geschrumpft finden kann. Ferner scheinen nicht alle Stämme gleichmässig empfindlich zu sein[1]) (vgl. z. B. Versuch I und V). Die einzelnen Entwicklungsstadien zeigen gleichfalls beträchtliche Unterschiede, und zwar sind die älteren Formen bedeutend empfindlicher als die jüngeren. — Für die Begutachtung einer Anzahl solcher Präparate bin ich Herrn Hofrat Prof. Dr. Paltauf zu grösstem Danke verpflichtet.

Im folgenden sollen die Versuchsprotokolle wiedergegeben werden:

Versuch I: Tertianaparasiten.

Ausgangsmaterial: Zahlreiche grössere und kleinere Schizonten, ganz vereinzelt Ringe. Gametozyten nicht nachweisbar.

Belichtete Kultur (grelle Sonne, Temperatur 39—40° C). Nach $^1/_4$, $^1/_2$ und 1 Stunde unverändert; nach $1^1/_2$ Stunden etwa die Hälfte der Parasiten geschrumpft,

1) Ob in dieser Beziehung ein Unterschied zwischen Tropika- und Tertianaparasiten besteht, können wir auf Grund eines einzigen Versuches mit tropischer Malaria nicht angeben.



der Rest unverändert. Nach 2 Stunden fast alle Parasiten kugelig geschrumpft, z. T. aus den Erythrozyten ausgetreten.

Kontrolle im Brutschrank (Temp. 40° C): Nach 2 Stunden sämtliche Parasiten gut erhalten.

Versuch II: Tertianaparasiten (Tert. dupl.)

Ausgangsmaterial: Zahlreiche Ringe, weniger häufig grössere Schizonten und Gametozyten.

Belichtete Kultur (grelle Sonne, Temp. 38—40° C). Nach 1/2 Stunde unverändert; nach 1 Stunde vereinzelte Parasiten kugelig geschrumpft, sonst unverändert; nach 2 Stunden alle Parasiten kugelig geschrumpft, die meisten ausserhalb der Erythrozyten.

Kontrolle im Brutschrank (Temp. 40° C): Nach 2 Stunden Parasiten sämtlich gut erhalten.

Versuch III: Tertianaparasiten (Tert. dupl.).

Ausgangsmaterial: Zahlreiche Ringe, grosse Schizonten, vereinzelt Gametozyten.

Belichtete Kultur (grelle Sonne, Temp. 39—41° C): Nach 1/2 Stunde unverändert; nach 1 Stunde die Mehrzahl der Parasiten kugelig geschrumpft, kein ausgetretener zu beobachten; nach 2 Stunden sämtliche grössere Parasiten ausgetreten, nur noch vereinzelte Ringe in den Erythrozyten.

Kontrolle im Brutschrank (Temp. 40° C): Nach 3 Stunden Parasiten sämtlich gut erhalten.

Versuch IV: Tertianaparasiten (Tert. dupl.).

Ausgangsmaterial: Zahlreiche grössere Schizonten, reichlich Ringe, vereinzelt Gametozyten.

Belichtete Kultur (grelle Sonne, Temp. 38—40° C): Nach 1/2 Stunde die Mehrzahl der Parasiten unverändert, vereinzelte kugelig geschrumpft, keiner ausgetreten; nach 1 Stunde etwa die Hälfte der Parasiten kugelig geschrumpft, vereinzelte ausgetreten; nach 2 Stunden sämtliche Parasiten geschrumpft und ausgetreten.

Kontrolle im Brutschrank (Temp. 40° C): Nach 2 Stunden Parasiten sämtlich gut erhalten.

Versuch V: Tertianaparasiten (Tert. dupl.).

Ausgangsmaterial: Zahlreiche grosse und kleine Schizonten, ganz vereinzelt grosse, häufiger kleine Gametozyten, sämtliche Parasiten im Erythrozyten.

Belichtete Kultur (grelle Sonne, Temp. 40—41° C): Nach 1/2 Stunde unverändert; nach 1 Stunde Parasiten meist ausserhalb der Erythrozyten, kugelig geschrumpft, übermässig stark färbbar, die Gametozyten meist zerstört, ihr Plasma fast gar nicht färbbar, bloss als Pigmenthäufchen mit grösserem Kern kenntlich; nach 2 Stunden alle Parasiten ausserhalb der Erythrozyten, die Mehrzahl zerstört, bloss als Pigmenthäufchen zu erkennen; nach 3 Stunden fast alle Parasiten zerstört.

Kontrolle im Brutschrank (Temp. 40°): Nach 3 Stunden Parasiten sämtlich gut erhalten.

Versuch VI: Tertianaparasiten (Tert. dupl.).

Ausgangsmaterial: Zahlreiche grosse und kleine Schizonten, vereinzelt Ringe, Gametozyten, letztere z. T. frei, ausserhalb der Erythrozyten.

Belichtete Kultur (grelle Sonne, abwechselnd mit kurzen Intervallen von Bewölkung, Temp. 39—40° C): Nach 1/2 Stunde unverändert; nach 1 Stunde etwa ein Drittel aller Parasiten aus den Erythrozyten ausgetreten und kugelig geschrumpft, einige wenige auch zerstört, die jüngeren noch sämtlich gut erhalten; nach 2 Stunden etwa die Hälfte aller Parasiten ausgetreten, die freien Gametozyten sämtlich schlecht oder gar nicht färbbar, meist nur als Pigmenthäufchen mit Kern kenntlich; nach 3 Stunden nur ganz vereinzelt junge Parasiten im Erythrozyten, die überwiegende



Mehrzahl ausgetreten, kugelig geschrumpft, z. T. zerstört, die grossen freien Gametozyten nicht mehr kenntlich; keine Schizogonie!

Kontrolle im Brutschrank (Temp. 40° C): Nach ½, 1 und 2 Stunden unverändert; nach 3 Stunden ab und zu Teilung der Schizonten, in Erythrozyten eingedrungene Merozoiten.

Versuch VII: Tertianaparasiten.

Ausgangsmaterial: Mittelgrosse und grosse Schizonten, letztere vereinzelt schon in Teilung, selten jüngere Gametozyten.

Belichtete Kultur (grelle Sonne, Temp. 38—40° C): Nach ½ Stunde unverändert; nach 1 Stunde die Mehrzahl der Parasiten geschrumpft, einzelne ausserhalb der Erythrozyten, von diesen manche zerstört; nach 2 Stunden sämtliche Parasiten geschrumpft, die überwiegende Mehrzahl ausgetreten, z. T. zerstört; nach 3 Stunden sämtliche Parasiten ausgetreten, fast alle zerstört.

Kontrolle im Brutschrank (Temp. 40° C): Nach 3 Stunden sämtliche Parasiten gut erhalten, öfters Zerfall der Schizonten in Merozoiten.

Versuch VIII: Tropikaparasiten.

Ausgangsmaterial: Mässig reichlich kleine Tropikaringe, ganz vereinzelt Halbmonde und Sphären.

Belichtete Kultur (grelle Sonne, Temp. 39—40° C): Nach ¼, ½ und 1 Stunde unverändert; nach 1½ Stunden liegt die Mehrzahl der Parasiten peripher im Erythrozyten, manche sind geschrumpft (Vakuolen nicht zu sehen), vereinzelte auch ausserhalb der Erythrozyten, diese fast stets geschrumpft; nach 2 Stunden liegt die Mehrzahl der Parasiten ausserhalb der Erythrozyten, fast alle geschrumpft.

Kontrolle im Brutschrank (Temp. 40° C): Nach 2 Stunden Parasiten sämtlich gut erhalten.

Auf eine Anregung der Herren OStA. Prof. Dr. Stejskal und Prof. Dr. Müller wurden, um die Versuchsbedingungen vollständig gleich zu gestalten, noch sechs weitere Versuche derart angestellt, dass in einem lichtdicht in zwei Abteilungen geschiedenen Brutschrank die Kontrollkultur im Finstern belassen, die Versuchskultur mit elektrischem Bogenlicht in 15 cm Entfernung bestrahlt wurde. Es zeigte sich, dass die Plasmodien unter dieser Einwirkung in derselben Weise wie bei Sonnenbestrahlung, nur etwas rascher (nach ½—1½ Stunden) zu Grunde gehen und zwar die älteren Entwicklungsstadien gleichfalls rascher als die jüngeren. Bei länger dauernder Bestrahlung (1½—2 Stunden) werden auch die zelligen Blutelemente geschädigt.

Die mikrobizide Wirkung des Sonnenlichtes erstreckt sich bekanntlich bloss auf die Oberfläche eines bestrahlten Organismus, da die wirksamen (kurzwelligen) Strahlen nur geringe Penetrationsfähigkeit zeigen. Sie werden nämlich durch das Hämoglobin des Blutes völlig absorbiert, so dass eine Einwirkung auf Blutparasiten höchstens in den oberflächlichsten Kapillaren auftreten könnte. Die solcherart im Erythrozyten gespeicherte Lichtenergie kommt selbstverständlich für eine Vernichtung der Parasiten nicht in Betracht. Zu diesem Zweck müsste die Lichtenergie im Parasitenkörper wirken können. Deshalb wäre auch keine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes einer Malaria durch noch so intensive Sonnenbestrahlung allein zu erhoffen. Einige nach dieser Richtung von uns unternommene Vorversuche ergaben denn auch ein völlig nega-



tives Resultat. Eine Tiefenwirkung wäre nur zu erzielen, wenn die penetrierenden, vom Hämoglobin nicht absorbierten längerwelligen Strahlen im Parasitenkörper wirksam gemacht werden könnten. Dies könnte aber ermöglich werden mittels der von O. Raab unter Leitung von v. Tappeiners entdeckten und durch Tappeiner und Jodlbauer weiter studierten photodynamischen Wirkung fluoreszierender Substanzen. Tappeiner und Jodlbauer zeigten, dass fluoreszierende Substanzen (Körper aus der Gruppe des Akridin, Fluoreszein, Chininsalze usw.) in grossen Verdünnungen fähig sind, Paramäzien im zerstreuten Tageslicht viel rascher abzutöten als im Dunkeln. Dieser Vorgang ist an die Anwesenheit von Sauerstoff gebunden[1]) und wird hauptsächlich durch die längerwelligen Strahlen bewirkt, welche nach Straub von der photodynamischen Substanz absorbiert, gekoppelte Oxydations-Reduktionsvorgänge (nach Luther-Schilow) beschleunigen: den gekoppelten Oxydations-Reduktionsvorgang müsste man sich so vorstellen, dass der Aktor O_2 den Induktor (in Straub's Experimenten Eosin) oxydiert, das Oxydationsprodukt, ein vom Autor angenommenes Eosinperoxyd vom Akzeptor (bei Straub JK, bei der biologischen photodynamischen Reaktion die lebende Zelle) reduziert wird, wodurch der Induktor regeneriert und zu neuerlicher Uebertragung von O befähigt wird. Straub nimmt an, dass der Akzeptor in der lebenden Zelle geteilt ist, derart, dass das Atmungsferment den aktiven O abspaltet, der dann die anderen Bestandteile der Zelle so verändert, dass ihr Tod erfolgt. Zellen, welche gegen das Eindringen fluoreszierender Substanzen durch eine Hülle geschützt sind, müssen photodynamisch spezifisch immun sein. Diejenigen, welche diese Stoffe aufnehmen, können je nach der Wirksamkeit des Atmungsfermentes Verschiedenheiten im Wirkungsgrade aufweisen. — Da sich nun die Protistenzelle gegen photodynamische Wirkungen weitaus empfindlicher erwies als die Zellen der Metazoen, lag der Gedanke an die therapeutische Verwendung dieser Wirkung bei Infektionen mit Protozoen nahe.

Die ersten Hinweise auf eine Möglichkeit, Malaria durch photodynamische Wirkungen therapeutisch zu beeinflussen, wurden unabhängig von einander von Tappeiner und Busck gemacht. In einer späteren gemeinsamen Arbeit untersuchten sie Trypanosoma Brucei und Paramäzien im hängenden Tropfen sowie mit Trypanosomen infizierte Mäuse, Ratten und Kaninchen, da zu jener Zeit noch keine Methode bekannt war, welche die Untersuchung von Malariaplasmodien ermöglich hätte. Von sensibilisierenden Substanzen verwendeten sie: Methylenblau, Thionin, Methylenviolett, Phenosafranin, Eosin, Erythrosin, Tetrachlor-Tetrajodfluoreszeinnatrium (Rose bengale). Die Untersuchungen der beiden Autoren ergaben, dass die sensibilisierende Fähigkeit der genannten Substanzen im Blutplasma bezw. Serum derart herabgesetzt war, dass zur Erzielung einer Wirkung Konzentrationen nötig waren, welche dicht an die Grenze

1) Es besteht somit kein prinzipieller Unterschied zwischen der direkten Wirkung kurzwelliger Strahlen und der photodynamischen, da jene gleichfalls auf Oxydationsbeschleunigung beruht.



der im Dunkeln tötenden heranreichten. Eine wirksame phototherapeutische Behandlung blutparasitärer Krankheiten hielten sie vorläufig wenigstens für undurchführbar. — Nun besitzen wir aber im Chinin einen photodynamisch zwar nicht sehr stark wirkenden Körper, welcher nach den Untersuchungen Schaudinn's auf bestimmte Entwicklungsstadien der Malariaparasiten — in Teilung befindliche Schizonten, Merozotien, und jüngste Schizonten —, intensiv, auf andere — unreife Schizonten und Gametozyten — weniger stark, und auf reife Schizonten und Gametozyten endlich gar nicht spezifisch einwirkt. Seine photodynamische Fähigkeit ist immerhin gross genug, um in einer Verdünnung von 1 : 100000 bei Anwendung von Chinin. mur. nach achtstündiger Belichtung (zerstreutes Tageslicht!) von 220 Paramäzien 18 zu töten, während dieselbe Verdünnug nach acht Stunden im Dunkeln sich gänzlich unwirksam erwies. (Tappeiner und Jodlbauer, Ueber die Wirkung der photodynam. Stoffe usw., Vers. No. 50.) Da wir heute über die entsprechende Kulturmethode verfügen, schien es uns geboten, den Untersuchungen über reine Lichtwirkungen auf Plasmodien solche über die photodynamische Wirkung mittels Chinin anzuschliessen. Es war, um die störende spezifische Wirkung auszuschalten, von vornherein scheinbar nötig, Blut aus dem Ende der fieberfreien Periode des Patienten zu verwenden. Bald stellte es sich es sich aber heraus, dass dies durchaus nicht unbedingt erforderlich ist, da sich die photodynamische Wirkung des Chinin viel eher einstellt, als die spezifische.

Wir trafen folgende Versuchsanordnung: Aus dem zur Kultur durch Defibrinieren und Dextrosezusatz vorbereiteten Blut wurden zunächst zwei gewöhnliche Kulturen zur Kontrolle angelegt, hierauf aus der restlichen Blutmenge 5 ccm entnommen, denen in den verschiedenen Versuchen verschiedene Mengen einer 1 proz. wässerigen Lösung von Chinin. mur. zugesetzt wurden. Davon wurden abermals zwei Kulturen angelegt, die eine kam zusammen mit einer Kontrollkultur in die Sonne, die andere mit der 2. Kontrollkultur in den Brutschrank. Die zugesetzten Mengen der 1 proz. Chininlösung betrugen 0,1, 0,2 und 0,3 ccm auf 5,0 Blut, die Verdünnungen demnach 1 : 5000, 1 : 2500, 1 : 1667. Die erste Verdünnung entspräche ganz beiläufig dem Anfangswert der Chininkonzentration im Blute eines Menschen von 65 kg, knapp nach intravenöser Zufuhr von 1 g Chin. mur. Während sie aber in vitro konstant bleibt, nimmt sie im Organismus, wie später ausgeführt werden wird, sehr rasch ab. Schon deshalb liegen die Verhältnisse hier anders als dort[1]. Hiezu kommt noch, dass im Organismus, wie erwähnt, nur die langwelligen, photodynamisch aktivierten Strahlen eine Wirkung hervorbringen können, während bei unseren Versuchen in vitro infolge der äusserst geringen Dicke der Blutschichte auch die kurzwelligen eine wichtige Rolle spielen dürften. Untersucht wurden nur Tertianaparasiten.

Diese Versuche ergaben, dass Malariaplasmodien, durch Chinin sensibilisiert und direktem Sonnenlicht ausgesetzt, rascher abgetötet werden

1) So konnte Löwenstein in vitro auch Schädigungen von Tropikahalbmonden durch Chinin nachweisen (Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 84.



als durch jede einzelne der genannten Komponenten allein. Es zeigte sich wieder, dass sicherlich die älteren Schizonten, vielleicht aber auch die Gametozyten empfindlicher gegen Lichtwirkungen sind als die jüngeren Individuen. An den Blutkörperchen konnten keine Veränderungen nachgewiesen werden, da hiefür die Belichtungsdauer offenbar viel zu kurz war.

Im folgenden die Untersuchungsprotokolle:

Versuch IX. Tert. dupl.

0,1 g Chin. mur. 1 proz.: 5,0 Blut. Grelle Sonne, Temp. 40—42° C.

Ausgangsmaterial: Zahlreiche Ringe, grosse Schizonten, Gametozyten.

Belichtete Kultur nach $^1/_4$ Stunde unverändert; nach $^1/_2$ Stunde nicht selten ausgetretene Parasiten, zahlreiche noch im Erythrozyten liegende, die Mehrzahl der letzteren nicht geschrumpft; nach $^3/_4$ Stunden wie nach $^1/_2$ Stunde, etwa die Hälfte der im Erythrozyten liegenden Parasiten geschrumpft; nach 1 Stunde die überwiegende Mehrzahl der Parasiten ausgetreten, die im Erythrozyten liegenden fast sämtlich geschrumpft.

Belichtete Chininkultur nach $^1/_4$ Stunde unverändert; nach $^1/_2$ Stunde die überwiegende Mehrzahl der Parasiten ausgetreten, die im Erythrozyten zurückgebliebenen fast sämtlich geschrumpft (erstere meist grosse Schizonten, letztere Ringe); nach $^3/_4$ Stunden ganz vereinzelt im Erythrozyten liegende geschrumpfte Ringe, alle anderen Parasiten ausgetreten, z. T. zerstört (freies Pigment in Häufchen); nach einer Stunde kein grosser Schizont mehr im Erythrozyten, vereinzelt geschrumpfte Ringe, die ausgetretenen meist zerstört.

Chininkultur im Brutschrank (Temp. 41° C) nach $^1/_4$, $^1/_2$, $^3/_4$ und 1 Stunde unverändert.

Kontrolle im Brutschrank nach 1 Stunde: Sämtliche Parasiten gut erhalten.

Versuch X. Tertiana.

0,1 g Chin. mur. 1 proz.: 5,0 Blut. Grelle Sonne, Temp. 40—42° C.

Ausgangsmaterial: Kleine und grössere Schizonten, vereinzelt Ringe.

Belichtete Kultur nach $^1/_4$ Stunde unverändert; nach $^1/_2$ Stunde ganz vereinzelt Schizonten ausserhalb des Erythrozyten, die überwiegende Mehrzahl in den roten Blutkörperchen, z. T. kugelig geschrumpft; nach $^3/_4$ Stunden etwa 50 pCt. der Parasiten ausgetreten, die übrigen geschrumpft; nach 1 Stunde die überwiegende Mehrzahl der Parasiten ausgetreten.

Belichtete Chininkultur nach $^1/_4$ Stunde unverändert; nach $^1/_2$ Stunde etwa die Hälfte der Parasiten ausserhalb der Erythrozyten, die anderen sämtlich geschrumpft; nach $^3/_4$ Stunden nur ganz vereinzelt im Erythrozyten liegende Parasiten, die überwiegende Mehrzahl ausgetreten; nach 1 Stunde sämtliche Parasiten ausgetreten, z. T. zerstört.

Chininkultur im Brutschrank (Temp. 40° C) nach $^1/_4$, $^1/_2$ und $^3/_4$ Stunden unverändert; nach 1 Stunde die Mehrzahl unverändert, einige Parasiten sehen wie zerrissen aus.

Kontrolle im Brutschrank nach 1 Stunde: Sämtliche Parasiten gut erhalten.

Versuch XI. Tertiana.

0,1 g Chin. mur. 1 proz.: 5,0 Blut. Grelle Sonne, Temp. 39—41° C.

Ausgangsmaterial: Nicht sehr zahlreiche, kleine und mittelgrosse Schizonten, wenig Gametozyten.

Belichtete Kultur nach $^1/_4$ Stunde unverändert; nach $^1/_2$ Stunde vereinzelt zerstörte Gametozyten, sonst unverändert; nach $^3/_4$ Stunden unverändert; nach einer Stunde die Mehrzahl der Parasiten geschrumpft, einige wenige ausgetreten.



Belichtete Chininkultur nach $^1/_4$ Stunde ganz vereinzelt ausgetretene Parasiten, sonst unverändert; nach $^1/_2$ Stunde sämtliche Parasiten geschrumpft, viele ausgetreten, davon die Mehrzahl zerstört; nach $^3/_4$ Stunden wie nach $^1/_2$ Stunde; nach 1 Stunde fast alle Parasiten ausgetreten, die Mehrzahl zerstört.

Chininkultur im Brutschrank (Temp. 40° C) nach $^1/_2$ und $^3/_4$ Stunden unverändert; nach 1 Stunde vereinzelt geschrumpfte Parasiten, im übrigen unverändert.

Kontrolle im Brutschrank nach 1 Stunde: Sämtliche Parasiten gut erhalten.

Versuch XII. Tertiana.

0,1 g Chin. mur. 0,1 proz.: 5,0 Blut, grelle Sonne 38—41° C.

Ausgangsmaterial: Ziemlich zahlreich mittelgrosse Schizonten, seltener Gametozyten.

Belichtete Kultur nach $^1/_4$ Stunde viele Parasiten abgekugelt, nicht merklich geschrumpft, sonst unverändert; nach $^1/_2$ Stunde wie nach $^1/_4$ Stunde; nach $^3/_4$ Stunden sämtliche Parasiten abgekugelt, viele geschrumpft, vereinzelte ausgetreten; nach 1 Stunde wie nach $^3/_4$ Stunden, ab und zu zerstörte Parasiten (freie Pigmenthäufchen).

Belichtete Chininkultur nach $^1/_4$ Stunde viele Parasiten abgekugelt, fast alle liegen an der Peripherie des Erythrozyten, manche im Austreten begriffen; nach $^1/_2$ Stunde wie nach $^1/_4$ Stunde, einige Parasiten ausgetreten; nach $^3/_4$ Stunden wie nach $^1/_2$ Stunde, ab und zu zerstörte Parasiten; nach 1 Stunde fast alle Parasiten austretend oder ausgetreten, z. T. geschrumpft, in einigen wenigen Erythrozyten geschrumpfte Plasmaklümpchen, um sie herum frei zerstreutes Pigment.

Chininkultur im Brutschrank (Temp. 40° C) nach $^1/_4$, $^1/_2$ und $^3/_4$ Stunden unverändert; nach 1 Stunde Parasiten ab und zu abgekugelt, sonst unverändert.

Kontrolle im Brutschrank nach 1 Stunde: Sämtliche Parasiten gut erhalten.

Versuch XIII. Tertiana.

0,2 g Chin. mur. 1 proz.: 5,0 Blut, grelle Sonne 38—40° C.

Ausgangsmaterial: Nicht sehr reichlich mittelgrosse und grosse Schizonten.

Belichtete Kultur nach $^1/_4$ Stunde vereinzelt abgerundete nicht geschrumpfte Parasiten, sonst unverändert; nach $^1/_2$ Stunde ziemlich zahlreich geschrumpfte Parasiten; nach $^3/_4$ Stunden die Mehrzahl geschrumpft, kein Parasit ausgetreten; nach 1 Stunde wie nach $^3/_4$ Stunden, ganz vereinzelt ausgetretene Parasiten.

Belichtete Chininkultur nach $^1/_4$ Stunde einige Parasiten abgekugelt, nicht geschrumpft, sonst unverändert; nach $^1/_2$ Stunde alle Parasiten geschrumpft, einzelne im Austreten; nach $^3/_4$ Stunden alle Parasiten geschrumpft, nicht selten ausgetreten, vereinzelt zerstört; nach 1 Stunde wie nach $^3/_4$ Stunden.

Chininkultur im Brutschrank (Temp. 40° C) nach $^1/_4$ Stunde unverändert; nach $^1/_2$ Stunde viele Parasiten abgekugelt; nach $^3/_4$ und 1 Stunde weiterhin unverändert.

Kontrolle im Brutschrank nach 1 Stunde: Sämtliche Parasiten gut erhalten.

Versuch XIV. Tertiana.

0,2 g Chin. mur. 1 proz.: 5,0 Blut, grelle Sonne 39—40° C.

Ausgangsmaterial: Zahlreiche mittelgrosse Schizonten, sehr vereinzelt Gametozyten..

Belichtete Kultur nach $^1/_4$ Stunde unverändert; nach $^1/_2$ Stunde die Mehrzahl der Parasiten geschrumpft; nach $^3/_4$ Stunden fast alle Parasiten geschrumpft; nach 1 Stunde sehr selten ausgetretene Parasiten, im übrigen keine weitere Veränderung.

Belichtete Chininkultur nach $^1/_4$ Stunde viele Parasiten abgekugelt, vereinzelte geschrumpft; nach $^1/_2$ Stunde sämtliche Parasiten geschrumpft, vereinzelte ausgetreten und zerstört; nach $^3/_4$ Stunden wie nach $^1/_2$ Stunde, nur etwas häufiger aus-



getretene Parasiten; nach 1 Stunde sämtliche Parasiten geschrumpft, sehr häufig austretende sowie ausgetretene und zerstörte Parasiten.

Chininkultur im Brutschrank (Temp. 40° C) nach $^1/_4$ Stunde unverändert; nach $^1/_2$ Stunde etwa $^1/_4$ aller Parasiten abgekugelt, nicht geschrumpft, die übrigen unverändert; nach $^3/_4$ und 1 Stunde keine weitere Veränderung.

Kontrolle im Brutschrank nach 1 Stunde: Parasiten sämtlich gut erhalten.

Versuch XV. Tertiana.

0,3 g Chin. mur. 1 proz.: 5,0 Blut, grelle Sonne 39—40° C.

Ausgangsmaterial: Mittelgrosse und grosse Schizonten, keine Gametozyten.

Belichtete Kultur nach $^1/_2$ Stunde unverändert; nach $^3/_4$ Stunden die Mehrzahl der Parasiten ausserhalb der Erythrozyten, manche zerstört, alle geschrumpft; nach 1 Stunde fast alle Parasiten ausgetreten, die Mehrzahl zerstört.

Belichtete Chininkultur nach $^1/_2$ Stunde die überwiegende Mehrzahl der Parasiten geschrumpft; nach $^3/_4$ Stunden sämtliche Parasiten ausgetreten, fast alle zerstört; nach 1 Stunde sämtliche Parasiten ausgetreten und zerstört.

Chininkultur im Brutschrank (40° C) nach $^1/_2$ Stunde ganz vereinzelt Tendenz zur Abkugelung, sonst unverändert; nach $^3/_4$ und 1 Stunde keine weitere Veränderung.

Kontrolle im Brutschrank nach 1 Stunde: Sämtliche Parasiten gut erhalten.

Versuch XVI. Tertiana dupl.

0,3 g Chin. mur. 1 proz.: 5,0 Blut, grelle Sonne 38—40° C.

Ausgangsmaterial: Mittelgrosse und grosse Schizonten, Ringe, selten junge Gametozyten, vereinzelt eben in Erythrozyten eingedrungene Merozoiten.

Belichtete Kultur nach $^1/_4$, $^1/_2$ und $^3/_4$ Stunden unverändert; nach 1 Stunde die Mehrzahl der jungen Schizonten und sämtliche Ringe gut erhalten, die älteren Schizonten und Gametozyten z. T. geschrumpft und ab und zu ausgetreten und zerstört.

Belichtete Chininkultur nach $^1/_4$ Stunde die Parasiten zeigen Tendenz zur Abkugelung, die bizarren Schizontenformen fehlen ganz, sehr selten deutlich geschrumpfte Parasiten; nach $^1/_2$ Stunde die Parasiten etwas häufiger geschrumpft, ab und zu ausserhalb der Erythrozyten zerstörte Parasiten; nach $^3/_4$ Stunden alle grösseren Parasiten geschrumpft, viele austretend, häufig zerstörte Parasiten ausserhalb der Erythrozyten, die Ringe in überwiegender Mehrzahl teils völlig geschrumpft, teils klein wie Tropikaringe, einige wenige noch ganz intakt; nach 1 Stunde sämtliche Parasiten, auch alle Ringe zu grösseren oder kleineren mehr oder minder runden Plasmaklümpchen geschrumpft, viele ausgetreten und zerstört.

Chininkultur im Brutschrank (40° C) nach $^1/_4$ Stunde die Parasiten zeigen Tendenz zur Abrundung; nach $^1/_2$, $^3/_4$ und 1 Stunde keine weitere Veränderung.

Kontrolle im Brutschrank nach 1 Stunde: Sämtliche Parasiten gut erhalten.

Versuch XVII. Tertiana dupl.

0,3 g Chin. mur. 1 proz: 5,0 Blut, grelle Sonne 39—40° C.

Ausgangsmaterial: Merozoiten, kleine Ringe, ältere Schizonten, Gametozyten.

Belichtete Kultur nach $^1/_4$, $^1/_2$ und $^3/_4$ Stunden unverändert.

Belichtete Chininkultur nach $^1/_4$ Stunde fast alle Schizonten abgekugelt, häufig geschrumpfte, austretende, ganz vereinzelt ausgetretene Schizonten; nach $^1/_2$ Stunde sämtliche grösseren Schizonten geschrumpft, nicht selten ausgetreten; nach $^3/_4$ Stunden die jüngsten Parasiten z. T. geschrumpft, vielfach aber unverändert, die grösseren Schizonten sämtlich geschrumpft, ab und zu ausgetreten, mitunter zerstört.



Chininkultur im Brutschrank (40° C) nach 1/4 Stunde nicht selten, aber nicht bei allen Parasiten Tendenz zur Abkugelung, keine Schrumpfung; nach 1/2 und 3/4 Stunden keine weitere Veränderung.

Kontrolle im Brutschrank nach 3/4 Stunden: Sämtliche Parasiten gut erhalten.

Auf Grund der Untersuchungen von Plehn sowie von Giemsa und Prowazek ist es wahrscheinlich, dass das Chinin in bezug auf die Plasmodienzelle die von Straub angegebene Bedingung für die photodynamische Wirkung erfüllt und tatsächlich von ihr elektiv gebunden wird, wie dies Giemsa und Prowazek für die Kolpidien direkt nachweisen konnten. Die Erklärung aber, die Plehn für die geringere Empfindlichkeit der älteren Entwicklungsstadien gegen Chinin gibt, dass diese eine geringere elektive Bindungsfähigkeit dafür besässen, scheint auf den ersten Blick im Widerspruch mit den von uns gefundenen Tatsachen zu stehen, dass eben jene gegen die spezifische Chininwirkung weniger empfindlichen Formen photodynamisch leichter zu beeinflussen sind. Doch können wir diesen Widerspruch leicht lösen, wenn wir die Hypothese Straub's zu Hilfe nehmen, nach welcher die photodynamische Wirkung ihrer Intensität nach von der Wirksamkeit des Atmungsfermentes abhängig sei. Die grössere Empfindlichkeit der älteren Schizonten ist dann einfach durch eine stärkere Wirksamkeit ihrer Oxydase hinsichtlich einer Zellschädigung zu erklären, welche trotz geringerer Aufnahmefähigkeit dieser Formen für Chinin grössere photodynamische Wirkungen ermöglicht als bei den jungen Formen, welche eine höhere elektive Bindungsfähigkeit, aber infolge ihres grösseren Sauerstoffbedarfs eine geringere Empfindlichkeit gegen den schädigenden Einfluss von Oxydationsbeschleunigungen besässen.

Angesichts dieser Resultate waren wir trotz der oben gemachten Einwände wohl zur Untersuchung berechtigt, ob die photodynamische Chininwirkung sich auch an Malariakranken bewähren würde. Denn das rasche Absinken des Chininspiegels im Blute erscheint immerhin minder bedeutungsvoll, wenn die Plasmodien das Chinin tatsächlich elektiv binden, da unter diesen Umständen nur der Anfangswert der Chininkonzentration in Betracht käme. Vor der Mitteilung dieser Untersuchungsergebnisse wollen wir uns aber die Schicksale des Chinins im Organismus vergegenwärtigen. Die Tierexperimente von Plehn zeigten, dass, wie schon erwähnt, per os oder intravenös eingeführtes Chinin sofort von jenen Zellen gebunden wird, welche nach Annahme des Autors eine elektive Bindungsfähigkeit dafür besitzen, und zwar wären dies bestimmte Körperzellen und, bei Malariakranken, die Plasmodien. Das Chinin ist nämlich nach intravenöser Injektion höchstens in Spuren im Blute nachweisbar, während es aus dem Blut ausserhalb des Körpers auch nach längerer Zeit nicht verschwindet. Die Erythrozyten selbst binden kein Chinin. Da aber andererseits vom eingeführten Chinin 40 pCt. unverändert im Harn ausgeschieden werden, muss das Chinin sukzessive von den speichernden Zellen wieder ins Blut abgegeben werden. Nach den Untersuchungen von Giemsa und Schaumann werden etwa 60 pCt. des eingeführten Chinins durch den Stoffwechsel zerstört; bei einer einmaligen Chininabgabe von 1 g Chin. mur. per os ist am 3. Tag



Chinin im Harn nicht mehr nachweisbar, und zwar wird die grösste Menge (15 pCt.) in den ersten 6 Stunden ausgeschieden. Die energischste Ausscheidung erfolgt zwischen der 6. und 18. Stunde. Nach 24 Stunden ist der grösste Teil der Gesamtmenge schon wieder ausgeschieden. Umwandlungsprodukte des Chinins konnten die Autoren nicht finden. Die Ausscheidung durch die Fäzes ist minimal.

Es schien demnach sehr wohl möglich, die spezifische Chininwirkung gegen Malaria bis zu einem gewissen Grade zu beschränken, und derart eine etwaige photodynamische Wirkung zu beobachten, wenn man z. B. bei einfacher Tertiana dem Patienten mehrere Male, aber nicht zu oft, Chinin dann zuführt, wenn die Schizonten ungefähr mittelgross sind, und ihn gleich darauf dem Sonnenlicht möglichst lange Zeit hindurch aussetzt. Die Schizonten sind dann schon empfindlich für die photodynamische, weniger aber für die spezifische Wirkung. Etwa 8 Stunden später ist schon so viel Chinin ausgeschieden bzw. im Organismus zerstört, dass eine schwere Schädigung etwa noch auftretender chininempfindlicher Formen nach dieser Zeit nicht mehr wahrscheinlich ist. Etwas weniger einfach wäre die Wahl der Zuführungszeit bei Tertiana duplex, da sie nur durch fortlaufende gründliche Blutuntersuchung neben der Beobachtung der Fieberkurve für das Experiment genügend genau festzustellen wäre. — Die Befürchtung, es könnte durch Sensibilisierung der Erythrozyten Schwarzwasserfieber auftreten, schien von vornherein nicht begründet, da diese Zellen keine, oder höchstens eine sehr geringe, Bindungsfähigkeit für Chinin besitzen, und dementsprechend in den Versuchen mit Malariakulturen, wie schon erwähnt, keine rasche Veränderung zeigten. Unsere Erfahrungen bestätigten auch die Grundlosigkeit dieser Annahme.

Wir versuchten nun bei Patienten die photodynamische Chininwirkung auf die oben beschriebene Art in Anwendung zu bringen. Das Chinin wurde intravenös zugeführt und die Patienten hierauf sofort, meist 3 Stunden lang, unbekleidet dem grellen Sonnenlicht ausgesetzt. Die Bestrahlungen fanden stets vormittags statt. Vor der Injektion und nach der Belichtung wurden Blutpräparate angefertigt. — Irgendwelche schädigende Einflüsse der photodynamischen Wirkung wurden nicht beobachtet. Die Patienten fühlten sich auch subjektiv ganz wohl. Nach der Entfieberung hielten sie noch einige Zeit hindurch Bettruhe ein, etwa 4 bis 6 Wochen später wurden sie zwecks Provokation von Anfällen zu schwererer Gartenarbeit, die sie bei jeder Witterung verrichten mussten, eingeteilt, und, als auch nach einmonatiger Arbeit noch kein Rezidiv erfolgte, mit ultravioletten Strahlen nach Reinhard bestrahlt[1]). Hier die Krankengeschichten:

Fall 1. Inf. F. M., geb. 1876, Ledergalanteriearbeiter.

Diagnose: Malaria tert. chron.

Anamnese: Pat. war früher stets gesund, überstand 1916 am serbischen Kriegsschauplatz Typhus abdominalis und erkrankte am 3. 9. 1916 in Albanien an Malaria,

1) Herrn O.-A. Dr. Violin, welcher in liebenswürdigster Weise seine Einrichtung für Höhensonnenbehandlung zur Verfügung stellte, sei hierfür der herzlichste Dank ausgesprochen.



hatte jeden 2. Tag Fieberanfälle. Nach Chininbehandlung per os zeitweise fieberfreie Perioden bis zu 3 Monaten. Pat. kam dann zur Kompagnie, erlitt im Mai 1917 ein Rezidiv, kam ins Spital, wo Malaria tert. konstatiert wurde. Nach 11 wöchiger Spitalsbehandlung wurde er fieberfrei entlassen. Anfang August kam es neuerlich zu einem Rezidiv (jeden zweiten Tag ein Anfall), weswegen Pat. Mitte August ins Spital geschickt wurde.

20. 8. Status praesens: Pat. kräftig gebaut in gutem Ernährungszustand, gelbliche Gesichtsfarbe, keine Oedeme. Ueber der rechten Lungenspitze relative Dämpfung, daselbst abgeschwächtes Atmen. Herz in normalen Grenzen, Töne rein. Milz perkutorisch vergrössert, im Blut Tertianaparasiten. Am 17. und 19. 8. morgens Fieberanfall (38,9, 39,6 °).

21. 8. Fieberanfall (39,8 °).

22. 8. vorm. 1 g Chin. mur. intravenös, $2^1/_2$ Stunden Bestrahlung in greller Sonne. Blutbefund vor der Injektion: Zahlreiche Schizonten und Gametozyten. Blutbefund nach der Bestrahlung: Mässig reichlich Gametozyten und Schizonten, letztere manchmal geschrumpft, ganz vereinzelt ausgetreten. Abends: Temp. 37,4 °, kein Schüttelfrost.

23. 8. morgens 37,2 °, kein Schüttelfrost, der übrige Tag fieberfrei.

24. 8. morgens 1 g Chin. mur. intravenös, $2^1/_2$ Stunden Bestrahlung. Blutbefund vor der Injektion: Ganz vereinzelt Schizonten, ab und zu Pigment im Leukozyten. Blutbefund nach der Bestrahlung: Negativ. Pat. fieberfrei.

25. 8. Pat. fieberfrei.

26. 8. Pat. fieberfrei, 1 g Chin. mur. intravenös, $3^1/_2$ Stunden Bestrahlung. Blutbefund vor der Injektion und nach der Bestrahlung negativ.

7. 9. Pat. andauernd fieberfrei, 1 g Chin. mur. intravenös, $3^1/_2$ Stunden Bestrahlung.

11. 9. Pat. andauernd fieberfrei, ist ab heute den ganzen Tag hindurch ausser Bett.

1. 10. Pat. andauernd fieberfrei, wird zu schwerer Gartenarbeit herangezogen.

1. 11. Nach einmonatiger Gartenarbeit fieberfrei.

2.—22. 11. Bestrahlung mit Quecksilber-Quarzlampe, zuerst ansteigend von 10 Minuten bis zu einer Stunde, dann eine Woche hindurch täglich 1 Stunde. Anhaltend fieberfrei, Pat. wird ins Rekonvaleszentenheim entlassen.

Fall 2. Korp. F. H., geb. 1890, Schiffsmann.

Diagnose: Malaria tertiana.

Anamnese: Pat. war bisher stets gesund, rückte 1911 ein, kam zuerst an die russische, später an die italienische Front, wo er im Juni 1916 an Ruhr erkrankte. Pat. wurde wieder ausgeheilt, und erlitt im Juli 1917 infolge Steinschlags eine Kontusion, weswegen er am 4. 8. in das hiesige Spital kam. Am 20. 8. trat bei ihm Schüttelfrost und Fieber auf. Die Fieberkurve zeigte einfachen Tertianatypus.

5. 8. Status praesens: Innere Organe ohne pathologischen Befund, oberflächliche Hautabschürfungen an der rechten Kniescheibe, Konturierung der Kniescheibe undeutlich, im Gelenk kein Erguss, keine Bewegungseinschränkung.

22. 8. Pat. fiebert, Milzpol eben zu tasten, die übrigen inneren Organe ohne Befund.

24. 8. Fieberanfall, im Blut Tertianaparasiten.

25. 8. Fieberfrei.

26. 8. Fieberanfall.

27. 8. Fieberfrei. Vorm. 1 g Chin. mur. intravenös, 3 Stunden Bestrahlung. Blutbefund vor der Injektion: Spärlich mittelgrosse Schizonten. Blutbefund nach der Bestrahlung: Sehr vereinzelt Schizonten.

28. 8. Fieberfrei. Vorm. 1 g Chin. mur. intravenös, 3 Stunden Bestrahlung. Blutbefund vor der Injektion: Im ganzen Präparat ein Schizont gefunden. Blutbefund nach der Bestrahlung: Negativ.



29. 8. Fieberfrei. Vorm. 1 g Chin. mur. intravenös, 3 Stunden Bestrahlung. Blutbefund vor der Injektion und nach der Bestrahlung: Negativ.

10. 9. Seither ständig fieberfrei.

1. 10. Pat. wird zur Gartenarbeit angestellt.

1. 11. Andauernd fieberfrei.

2.—22. 11. Bestrahlung mit Quecksilber-Quarzlampe wie beim ersten Fall.

24. 11. Anhaltend fieberfrei, Pat. wird ins Rekonvaleszentenheim entlassen.

Fall 3. Inf. F. K., geb. 1896, Schneider.

Diagnose: Malaria tertiana duplex.

Anamnese: Pat. war früher stets gesund, bis er am 24. 8. an der italienischen Front an Fieber und Schüttelfrost erkrankte, weswegen er ins Etappenhospital und nach 4tägigem Aufenthalt von dort hierher kam. Pat. wurde vorher nicht mit Chinin behandelt.

6. 9. Status praesens: Mittelkräftiger Pat. in gutem Ernährungszustande, etwas gelbliche Gesichtsfarbe, keine Oedeme, Lungenbefund normal, Herz in normalen Grenzen, Töne rein, Milz tastbar. Im Blut Tertianaparasiten. Täglich zwischen 5 und 6 Uhr nachmittags Fieberanfall mit Schüttelfrost.

7. 9. vorm. 1 g Chin. mur. intravenös, 3 Stunden Bestrahlung. Blutbefund vor der Injektion: Spärlich Tertianaparasiten, und zwar Ringe, sowie grössere und mittelgrosse Schizonten. Blutbefund nach der Bestrahlung: Parasiten noch spärlicher, bei vereinzelten Schizonten Tendenz zur Abkugelung. Pat. bleibt fieberfrei.

8. 9. Früh morgens normale Temperatur, um 8 Uhr 37,3°. Vorm. 1 g Chin. mur. injiziert, 4 Stunden Bestrahlung. Blutbefund vor der Injektion: Ganz vereinzelt Parasiten. Blutbefund nach der Bestrahlung: Im ganzen Präparat ein Plasmodium gefunden. Pat. bleibt fieberfrei.

10. und 11. 9. Fieberfrei.

12. 9. 1 g Chin. mur. intravenös, 4 Stunden Bestrahlung. Blutbefund vor der Injektion und nach der Bestrahlung negativ.

16. 9. Temperatursteigerung bis 37,3°, Blutbefund negativ.

17. 9. Fieberfrei.

18. und 19. 9. fieberfrei. Blutbefund negativ. An beiden Tagen je 1 g Chin. mur. intravenös, 3 Stunden Bestrahlung.

5. 10. Pat. wird zur Gartenarbeit eingeteilt, da bisher vollständig fieberfrei.

1. 11. Pat. andauernd fieberfrei.

2.—22. 11. Bestrahlung mit Quecksilber-Quarzlampe wie beim ersten Fall.

24. 11. Pat. anhaltend fieberfrei, wird ins Rekonvaleszentenheim entlassen.

Fall 4. Korp. L. B., geb. 1888, Salinenarbeiter.

Diagnose: Malaria tertiana duplex.

Anamnese: Pat. war früher stets gesund, rückte im August 1914 ein, kämpfte in Wolhynien, von wo er Ende d. J. auf Urlaub kam. Am 5. 9. fühlte Pat. sich nicht wohl, ging deshalb ins Spital, wo am 7. 9. Fieber und Schüttelfrost auftraten. Seither täglich Fieberanfälle.

13. 9. Status praesens: Lungenbefund normal, Herz in normalen Grenzen, Töne rein, Milz perkutorisch vergrössert und tastbar, allgemeiner Ernährungszustand gut, täglich nachm. Fieberanfälle.

15. 9. morgens 1 g Chin. mur. intravenös, $2^1/_4$ Stunden Bestrahlung. Blutbefund vor der Injektion: ziemlich zahlreich mittelgrosse und grosse Tertianaschizonten, ab und zu Gametozyten. Blutbefund nach der Bestrahlung: Parasitenbefund der Zahl nach nicht geringer, mitunter geschrumpfte Plasmodien im Erythrozyten. Pat. tagsüber fieberfrei, abends Temperatursteigerung bis 37,6°.

16. 9. Vorm. 1 g Chin. intravenös, 3 Stunden Bestrahlung. Blutbefund vor der Injektion: Ganz vereinzelt Schizonten, Blutbefund nach der Bestrahlung: Negativ Pat. bleibt fieberfrei.



17. 9. Vorm. 1 g Chin. mur. intravenös, 2 Stunden Bestrahlung. Blutbefund vor der Injektion und nach der Bestrahlung negativ. Pat. bleibt fieberfrei.

18. 9. Nachm. Temperaturanstieg bei 37,4°.

19. 9. Vorm. 1 g Chin. intravenös, 4 Stunden Bestrahlung, Temp. normal.

1. 10. Pat. anhaltend fieberfrei, wird zur Gartenarbeit eingestellt.

1. 11. Nach einmonatiger Gartenarbeit anhaltend fieberfrei.

2.—22. 11 Bestrahlung mit Quecksilber-Quarzlampe wie beim ersten Fall.

24. 11. Pat. anhaltend fieberfrei, wird ins Rekonvaleszentenheim entlassen.

Fall 5. Zgsf. K. S., geb. 1873, Ofensetzer.

Diagnose: Malaria tertiana chronica.

Anamnese: Pat. litt seit seiner aktiven Dienstzeit in Bosnien (1896—97) ab und zu an Anfällen von Schüttelfrost, wurde wegen chronischer Kniegelenksentzündung superarbitriert, kam nach einer Musterung im Jahre 1916 ins Feld, von wo er wegen Rheumatismus im September 1916 zurückgeschickt wurde. Im Februar 1917 rückte er wieder zum Kader ein, woselbst abermals Anfälle von Schüttelfrost auftraten. Anlässlich eines solchen Anfalles kam Pat. am 22. Juli 1917 ins Spital. Daselbst wurde Malaria konstatiert und eine Chininbehandlung durchgeführt, Pat. Mitte August als Rekonvaleszent entlassen. Nach einigen leichten Temperatursteigerungen kam es am 25. August neuerlich zu einem Rezidiv, weswegen Pat. ins hiesige Spital kam.

25. 8. Status praesens: Pat. von schmächtigem Körperbau, gelblicher Gesichtsfarbe. Ueber der ganzen Lunge spärliche bronchitische Geräusche, Tiefstand der unteren Lungengrenzen, Herz von Lunge fast ganz überlagert, Herztöne rein, Milz perkutorisch vergrössert, keine Oedeme. Heute morgens Fieberanfall (40,3°), im Blut nicht sehr zahlreiche Tertianaparasiten.

26. 8. Fieberfrei.

27. 8. Morgens Fieberanfall.

28. 8. Nachts Fieberanfall.

29. 8. Morgens noch etwas erhöhte Temperatur, der übrige Tag fieberfrei.

30. 8. Morgens fieberfrei. Vorm. 1 g Chin. mur. intravenös, 3 Stunden Bestrahlung (teilweise bewölkter Himmel). Blutbefund vor der Injektion: Spärlich mittelgrosse Schizonten, Gametozyten. Blutbefund nach der Bestrahlung: Im ganzen Präparat zu finden. Abends Temp. 38,7°.

31. 8. Fieberfrei.

1. 9. Fieberfrei. Vorm. 1 g Chin. intravenös, 3 Stunden Bestrahlung (grelle Sonne). Blutbefund vor der Injektion und nach der Bestrahlung negativ.

Seither anhaltend fieberfrei, Blutbefund negativ, am 3., 6. und 8. 9. noch je eine Chinininjektion von 1 g mit nachfolgender $3^1/_2$ stündiger Bestrahlung.

11. 9. Pat. ständig ausser Bett.

1. 10. Pat. wird zur schweren Gartenarbeit eingeteilt.

1. 11. Trotz schwerer Arbeit anhaltend fieberfrei.

2. und 4. 11. 10 bzw. 16 Minuten Bestrahlung mit Quecksilber-Quarzlampe.

5. 11. Rezidiv. — Bei Pat. wird die Nocht'sche Chininkur durchgeführt.

Fall 6. F. F., geb. 1870, Schneider.

Diagnose: Malaria tertiana.

Anamnese: Pat. leidet sei 8 Jahren an Rheumatismus, ist aber im übrigen gesund. Anfang Juni 1916 kam er nach Albanien, wo er Anfangs Juni 1917 neuerlich an Rheumatismus erkrankte. Pat. wurde deshalb ins Spital geschickt, nach einigen Tagen ins Hinterland abgeschoben, und kam am 14. August 1917 ins hiesige Spital. Schon während des Transportes ins Hinterland hatte er öfters Frösteln. Pat. setzte die in Albanien ständig durchgeführte Chininprophylaxe auch noch während des Anfangs des Transportes fort. 14 Tage, nachdem Pat. mit der täglichen Chininzufuhr aufgehört hatte, bekam er den ersten Fieberanfall.



18. 8. Status praesens: Pat. mittelkräftig, in mässig gutem Ernährungszustand, Lungenbefund normal, Herz in normalen Grenzen, erster Ton unrein. Milz perkutorisch vergrössert, Milzpol tastbar. Am 17. abends Fieberanfall, heute fieberfrei; im Blut Tertianaparasiten.

20. 8. Abends Fieberanfall.

22. 8. Morgens 37,5°, im übrigen fieberfrei.

23. 8. Mittags Fieberanfall, der bis 24. morgens dauert.

25. 8. Morgens 37,4°, im übrigen fieberfrei. Vorm. 1 g Chin. mur. intravenös, 3 Stunden Bestrahlung. Blutbefund vor der Injektion: sehr spärlich Schizonten und Gametozyten. Blutbefund nach der Bestrahlung: Die wenigen vorhandenen Parasiten erscheinen z. T. geschrumpft.

27. 8. Vorm. kurzer Fieberanfall.

30. 8. Seither fieberfrei. Vorm. 1 g Chin. mur. intravenös, 3 Stunden Bestrahlung, Blutbefund vor der Injektion und nach der Bestrahlung negativ.

9. 9. Anhaltend fieberfrei. Vorm. 1 g Chin. mur. intravenös. $3^1/_2$ Stunden Bestrahlung.

1. 10. Pat. wird, da anhaltend fieberfrei, zu schwererer Gartenarbeit eingeteilt.

1. 11. Nach einmonatiger Gartenarbeit dauernd fieberfrei.

2. und 4. 11. 10, bzw. 16 Minuten Bestrahlung mit Quecksilber-Quarzlampe.

6. 11. Rezidiv. Bei Pat. wird die Nocht'sche Chininkur durchgeführt.

Fall 7. Inf. K. S., geb. 1870, Maurer.

Diagnose: Malaria tertiana duplex.

Anamnese: Pat. litt früher an Rheumatismus, war im übrigens stets gesund, bis er Mitte Juli 1917 im Donaugebiet an täglich sich wiederholenden Fieberanfällen und Schüttelfrost erkrankte. 20 Tage nach Beginn der Erkrankung wurde Pat. ins Spital geschickt.

17. 8. Status praesens: Pat. kräftig gebaut, gut genährt, von gelblicher Gesichtsfarbe. Oedeme der unteren Extremitäten, Lungenbefund normal, Herzdämpfung nach links etwas verbreitert, die übrigen Herzgrenzen normal. Herztöne leise, über der Spitze ein systolisches Geräusch, der 2. Pulmonalton etwas akzentuiert. Milz perkutorisch vergrössert, tastbar, Harnbefund normal.

21. 8. Täglich gegen Abend Fieberanfälle. Heute vorm. 1 g Chin. mur. intravenös, während der Injektion bekommt Pat. plötzlich klonische Zuckungen, wird bewusstlos, Puls ausserordentlich schwach, kaum zu fühlen. Nach etwa 3 Minuten erholt sich Pat. wieder. $1^1/_2$ Stunden Bestrahlung. Blutbefund vor der Injektion: Wenige grosse Tertianaschizonten, Ringe und Gametozyten. Blutbefund nach der Bestrahlung: etwa 30 pCt. der Parasiten geschrumpft, z. T. austretend, der Rest gut erhalten. Abends kein Fieber.

24. 8. Anhaltend fieberfrei. Heute vorm. 1 g Chin. mur. per os, $^1/_2$ Stunde später durch 3 Stunden Bestrahlung. Blutbefund vor der Einnahme von Chinin und nach der Bestrahlung negativ.

26. 8. Anhaltend fieberfrei, 1 g Chinin per os, $3^1/_2$ Stunden Bestrahlung. Blutbefund vor der Einnahme von Chinin und nach der Bestrahlung negativ.

29. 8. 1 g Chinin per os, $3^1/_2$ Stunden Bestrahlung.

1. 10. Pat. wird, da anhaltend fieberfrei, zu Gartenarbeit verwendet.

1. 11. Trotz Gartenarbeit anhaltend fieberfrei.

2.—22. 11. Bestrahlung mit Quecksilber-Quarzlampe wie beim ersten Fall.

24. 11. Pat. wird ins Rekonvaleszentenheim entlassen.

Wir sehen also: Durch die 1. Chinininjektion mit nachfolgender intensiver Sonnenbestrahlung zur fieberfreien Zeit wurde mit Ausnahme eines sehr veralteten Falles der nächste zu erwartende Anfall kupiert,



derart, dass höchstens noch kleine Temperatursteigerungen auftraten. Bei später angestellten Kontrollversuchen ohne Bestrahlung, welche weiter unten genauer besprochen werden sollen, war dies durchaus nicht zu erreichen. Einige weitere Injektionen mit Bestrahlung genügten, um in 4 Fällen wahrscheinlich zur Heilung zu führen, soweit sich dies bei $2^1/_2$—3monatiger Beobachtungszeit und den genannten Provokationsmethoden behaupten lässt. Ein 5., gleichfalls wahrscheinlich geheilter Patient musste statt der von ihm sehr schlecht vertragenen Injektion das Chinin per os zugeführt bekommen. Von den beiden rezidiv gewordenen Fällen war einer der erwähnte veraltete, der andere hatte nur 3 Injektionen, und zwar alle in grösseren Intervallen bekommen (gegen mindestens 3 rasch aufeinander folgende, und eine 4. nach einigen Tagen bei den anderen Fällen). Immerhin erscheint die Beurteilung dieser Wirkungen als rein photodynamische schwierig, da Ziemann, wie ich seinem Werke entnommen habe, mit Fluoreszeinkalium oder Uranin keine klinischen Erfolge durch Lichtbehandlung erzielen konnte. Es wäre auch möglich, dass eine Steigerung der spezifischen Chininwirkung unter dem Einflusse des Sonnenlichts zustande kommt, wobei dann allerdings wieder die durch die photodynamische Komponente des Chinins aktivierten penetrierenden Strahlen unterstützend auf diesen Vorgang wirken könnten. — Auffallend ist die Tatsache, dass man in den Blutpräparaten verhältnismässig wenige typisch veränderte Parasiten findet. Vielleicht kommt es, wenn sie geschrumpft bzw. ausgetreten sind, zur Ablagerung derselben in einem inneren Organ, etwa in der Milz.

Da intravenöse Chinininjektionen bisher stets zu Beginn des Anfalles oder knapp vorher gegeben wurden, fehlen noch unseres Wissens Erfahrungen über die Wirkung intravenös zugeführten Chinins auf die grösseren, aber noch nicht zur Teilung gelangten Schizonten. Es war daher notwendig, sich zunächst über diese Wirkung zu informieren. Dabei zeigte sich vor allem, dass der nächste zu erwartende Anfall nie kupiert wird. Bei vielen Patienten tritt er aber bedeutend früher auf, als es nach dem bisherigen Fieberverlauf zu erwarten gewesen wäre. Fortlaufende Blutuntersuchungen zeigten in solchen Fällen zur Zeit des verfrühten Anfalles Verzerrungen und Zerreissungen des Plasmas bei den jüngeren Schizonten, bei den älteren unregelmässige Teilungsformen.

Wir wollen im folgenden dieses Phänomen nur ganz kurz an vier Fällen zeigen. Beim letzten sind auch die Blutbefunde mitgeteilt.

I. Inf. K. D. Malaria tert. 19. 10. abends Anfall. — 20. 10. fieberfrei. — 21. 10. abends Anfall. — 22. 10. morgens fieberfrei. Vorm. 1 g Chin. intravenös. Abends Anfall bis 23. morgens.

II. Inf. U. H. Malaria tert. 20. 10. mittags Anfall. — 21. 10. fieberfrei. — 22. 10. mittags Anfall. — 23. 10. fieberfrei. 2 Uhr nachm. 1 g Chinin intravenös. 11 Uhr abends Anfall.

III. Inf. J. T. Malaria tert. 18. 10. mittags Anfall. — 19. 10. fieberfrei, nachts Anfall. — 20. 10. fieberfrei. — 21. 10. 7 Uhr morgens 1 g Chinin intravenös. $^1/_2$2 Uhr vorm. Anfall.

IV. Inf. F. J. Malaria tert. (In allen Präparaten Gametozyten.) 1. 11. 12 Uhr 30 Min. nachm. 40°, Merozoiten, kleine Ringe. 10 Uhr 10 Min. abends 36°, grössere Ringe. — 2. 11. 7 Uhr 30 Min. morgens 36,4°, kleine und mittelgrosse Schizonten.



12 Uhr 50 Min. nachm. 37,1° grosse Schizonten. 10 Uhr 30 Min. abends 37,2°, reife Schizonten. — 3. 11. 7 Uhr 40 Min. morgens, 38,8° Schizogonie. 11 Uhr 10 Min. vorm. 41,7°, Schizogonie, z. T. kleine Ringe. 10 Uhr 30 Min. abends 36,4°, Ringe und kleine Schizonten. — 4. 11. 8 Uhr 30 Min. morgens 36,4°, Ringe und kleine Schizonten. 9 Uhr morgens 1 g Chin. mur. intravenös. 12 Uhr mittags 36,8°, mittelgrosse und grosse Schizonten. 3 Uhr nachm. 39,0° mittelgrosse und grosse Schizonten. 6 Uhr abends 40°, mittelgrosse geschrumpfte und z. T. zerrissene Schizonten, vereinzelte unregelmässige Schizogonie. 9 Uhr abends 38,2°, sehr vereinzelt mittelgrosse Schizonten.

Der Zusammenhang zwischen Chininmedikation und vorzeitiger Schizogonie wurde an einem Fall von Brünn angenommen und beschrieben. In unseren Fällen scheint dieser Vorgang darauf zu beruhen, dass das plötzlich, wenn auch nur sehr kurze Zeit in verhältnismässig hoher Konzentration auf die Schizonten einwirkende Chinin einen Reiz ausübt, welcher bei den älteren Chininresistenteren und dem Teilungsstadium schon näher stehenden Plasmodienindividuen eine vorzeitige, überstürzte Teilung auslöst. Dass diese Erscheinung bei den bestrahlten Fällen niemals zu beobachten war, dürfte darin begründet sein, dass die gegen die spezifische Chininwirkung resistenteren Entwicklungsstadien gerade die empfindlichsten gegenüber der photodynamischen Wirkung sind. Angesichts der bedeutend rascheren Wirkung der photodynamischen Komponente des Chinins im Verhältnis zur spezifischen muss weitaus die Mehrzahl dieser Zellen durch die Bestrahlung schon geschädigt sein, ehe die Folgen des chemischen Reizes eintreten können. Da aber nach den Untersuchungen von Ross ein bestimmtes Minimum von Plasmodien zum Hervorrufen eines Anfalles nötig ist, dürfte eine eventuelle Schizogonia praecox der wenigen vielleicht noch ungeschädigten hierzu nicht ausreichen. Die derart entstandenen Merozoiten dürften wohl durch die chemische Chininwirkung vernichtet werden. In den spärlichen nach der Bestrahlung noch nachweisbaren lebensfähigen mittelgrossen Schizonten dürfte die Ursache für die manchmal zur Zeit des nächsten erwarteten Anfalles auftretende geringe Temperatursteigerung zu suchen sein. Sie haben sich eben zur normalen Zeit geteilt, sind aber doch zu wenige, vielleicht auch zu sehr geschädigt, um einen ausgesprochenen Anfall zu verursachen.

Bei 5 Patienten, sämtliche mit Malaria tertiana, führten wir zur Kontrolle genau dieselbe Behandlung durch, wie bei den oben ausführlich beschriebenen Fällen, doch wurde die Bestrahlung unterlassen. Wie erwähnt, konnte auf diese Art der nächste Anfall nie kupiert werden; bei einigen Patienten konnte man vorzeitige Schizogonie wahrnehmen. In einem Fall reagierte der Patient überhaupt nicht auf diese Injektionen, wurde aber durch Chinin per os zur richtigen Zeit — einige Stunden vor dem zu erwartenden Anfall — prompt entfiebert. Ein zweiter zeigte 3 Tage nach der letzten Injektion schon wieder geringe Temperatursteigerungen, so dass selbstverständlich ein ausgesprochener Anfall nicht abgewartet, sondern sofort mit der Nocht'schen Kur begonnen wurde. Seither blieb Patient fieberfrei. Die 3 übrigen endlich blieben von der 2. Injektion an fieberfrei, rezidivierten aber sämtlich, und zwar 9, bzw. 12 und 16 Tage nach der letzten Injektion, ohne jede Provokation.



Durch energische Chinintherapie trat rasche Entfieberung und vorläufig noch kein weiteres Rezidiv ein. Um chininfeste Stämme kann es sich also in keinem Falle gehandelt haben.

Zusammenfassend kann man demnach sagen: Direktes Sonnenlicht tötet Malariaparasiten in Kulturen ab, so dass deutliche morphologische Veränderungen der Plasmodien beobachtet werden können. Durch Zusatz von Chinin zur Kultur tritt die Vernichtung der Parasiten rascher ein als durch Belichtung ohne Chininzusatz, oder Chininwirkung ohne Belichtung, eine Erscheinung, die wohl in der photodynamischen Wirksamkeit der Chininsalze begründet sein dürfte. Hierbei zeigt es sich, dass gerade die gegen spezifische Chininwirkung resistenteren Entwicklungsstadien gegen diese Einflüsse empfindlicher sind. — An 5 Patienten konnte durch mehrmalige intravenöse oder stomachale Zufuhr von 1 g Chin. mur. zur fieberfreien Zeit mit anschliessender intensiver Sonnenbestrahlung wahrscheinlich Heilung erzielt werden, ein sehr veralteter Fall und ein scheinbar nicht energisch genug behandelter wurden rezidiv. 5 andere Patienten, welche gleicher Art mit Injektionen, aber ohne Bestrahlung behandelt wurden, rezidivierten längstens 16 Tage nach der letzten Injektion.

Diese Behandlungsversuche haben selbstverständlich nur die Bedeutung und den Wert von Experimenten. Sie sollten bloss zeigen, dass bei Chininmedikation zur anfallsfreien Zeit mit nachfolgender Sonnenbestrahlung eine beträchtliche Wirksamkeit des Chinins zu beobachten ist, welche bisher therapeutisch nicht ausgenützt wurde. Dass wir die Zahl der zu Versuchszwecken herangezogenen Patienten auf das unbedingt nötige Minimum beschränken, erscheint wohl begreiflich. Denn eine rationelle Malariabehandlung wird natürlich nicht danach trachten, die Anfallszeit aus der Behandlung auszuschalten. Wohl aber erscheint uns die gleichzeitige Ausnutzung beider Wirkungen von um so grösserer Bedeutung, als durch die hier geschilderte gerade die chininresistenteren Entwicklungsstadien der agamen Reihe sowie höchstwahrscheinlich die für die Rezidiventstehung in Betracht kommenden Gametozyten vernichtet werden können. Eine derartige Behandlungsmethode bestünde beispielsweise in der Durchführung einer Nocht'schen Kur, bei welcher ein kontinuierlicher Chininstrom im Blut erhalten wird, in Verbindung mit täglichen intensiven Sonnenbädern. Diesbezügliche Untersuchungen wurden begonnen, doch soll über ihre Resultate erst an einem späteren Zeitpunkt nach Sammlung eines grösseren Materials berichtet werden. Vorläufig sei nur noch darauf hingewiesen, dass alle unsere Versuche zu Beginn der kühleren Jahreszeit vorgenommen wurden, so dass schädigende Wirkungen der Hitze unmöglich waren, und die Patienten infolgedessen stundenlang bestrahlt werden konnten. Es ist selbstverständlich, dass solche Versuche bei höheren Temperaturen nur mit grösster Vorsicht durchgeführt werden dürfen.



XIV.

Aus dem pharmakologischen Institut Breslau.

Ueber die physiologischen Wirkungen des Nitroisobutylglyzerins.

Von

cand. med. **Hedwig Potrz.**

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Einleitung.

Im Jahre 1895 stellte L. Henry eine Verbindung von drei Molekülen Formaldehyd und Nitromethan (NO_2CH_3) dar; er nannte die Verbindung, die aus weissen Kristallen besteht, Nitroisobutylglyzerin $NO_2C(CH_2OH)_3$. Da zu vermuten war, dass aus dieser bisher biologisch nicht untersuchten Verbindung unter bestimmten Umständen wieder Formaldehyd abgespalten wurde, so wurden in unserem Institut daraufhin zielende Versuche angestellt[1]). Das prinzipielle Resultat derselben war, dass tatsächlich aus einer alkalischen Nitroisobutylglyzerinlösung extra corpus Formaldehyd abgespalten wird. Während aus einer sauren einprozentigen Lösung durch Destillation kein Aldehyd gewonnen werden kann, findet schon durch Zusatz von 0,1 Na_2CO_3 deutliche Formaldehydabspaltung statt. Lässt man ferner eine alkalische Lösung unseres Körpers stehen, so verfärbt sich dieselbe gelblich, ein Befund, wie er von Formaldehyd- und Trioxymethylenlösungen (Bildung von Akrose oder Formose) längst bekannt ist. Für eine Aldehydabspaltung spricht auch, dass Milch, zu 1 pCt. mit Nitroisobutylglyzerin angesetzt, drei Tage lang ungeronnen bleibt, wo die Kontrollprobe längst stark sauer war. Auch die Harngärung wurde durch unsere Substanz nachweisbar gehemmt. Während diese Versuche im Gange waren, wurde ich auf eine Mitteilung von Erich Schmidt und Rudolf Wilkendorf, „Ueber einige Derivate des Trimethylenglykols", Berl. Ber., 1919, S. 389, aufmerksam. Den genannten Autoren war es gelungen, den Umfang der Formaldehydabspaltung aus dem Nitroisobutylglyzerin quantitativ festzustellen und ein Zwischenprodukt der Abspaltung, das Nitrotrimethylenglykol, im Sinne folgender Gleichung nachzuweisen:

$$CNO_2(CH_2OH)_3 + NaOH = CNaNO_2(CH_2OH)_2 + CH_2O + H_2O.$$

Durch katalytische Reduktion dieses, nunmehr zwei Formaldehydgruppen fest gebunden enthaltenden Körpers wird das Aminotrimethylenglykol $CH(NH)_2(CH_2OH)_2$ gewonnen. Es ergab sich hierdurch die Auf-

1) Das Präparat war uns freundlichst von den „Chemischen Werken Grenzach" zur Verfügung gestellt worden.



gabe, neben dem Ausgangsmaterial, dem Nitroisobutylglyzerin, auch das sogenannte Nitrotrimethylenglykol und das Aminoderivat zu untersuchen.

Dasjenige Präparat, das zwecks Formaldehydabspaltungen von den Aerzten jetzt zumeist benutzt wird, ist das Hexamethylentetramin. Doch ist wiederholt mit Sicherheit nachgewiesen, dass gerade unter den Bedingungen, wie sie im menschlichen Körper gegeben sind — alkalische Gewebsreaktion —, Formaldehyd nicht abgespalten wird[1]). Mit umso grösserem Interesse ging ich an die physiologischen Untersuchungen des Nitroisobutylglyzerin in genannter Richtung. Es zeigte sich jedoch, dass die Giftigkeit der Verbindung ihre Verwertung als inneres Antiseptikum völlig ausschliesst. Meine Versuche haben daher vorwiegend toxikologisches und allgemein-pathologisches Interesse[2]). Es war nämlich nach subkutaner Injektion konstant ein ungewöhnlich starkes Oedem zu sehen.

Für das Studium der pharmakologischen Beeinflussung mancher Entzündungsformen ist es nun oft unerlässlich, an Tieren durch Reizwirkungen ähnliche lokale Erscheinungen hervorzubringen. Speziell für die Erforschung mancher Fragen auf dem Gebiete der Oedemuntersuchung kann man derartige Experimente nicht entbehren. Zur Reizerzeugung kommen für solche Zwecke fast nur chemische Einwirkungen in Betracht, da andere Reize, etwa mechanische oder thermische, schlechter anwendbar und dosierbar sind. Um auf resorptivem Wege eine Erscheinung hervorzubringen, die wenigstens teilweise dem entzündlichen Oedem ähnelt, haben wir bisher nur eine Substanz, das Paraphenylendiamin, das ja stets, ganz gleich auf welchem Wege es beigebracht ist, Oedem des Kopfes und Halses erzeugt. Minder umfangreiche lokale Oedembildung ist noch vom Aethylendiamin [Pohl[3])] und Fibrolysin [Hebra jr.[4])] bekannt. Bei unserem Körper war die Oedembildung zwar auch nur lokal, aber weit ausgedehnt, und über diese soll zunächst berichtet werden.

I.

Spritzt man einem Kaninchen Nitroisobutylglyzerin in 10proz. Lösung (etwa 0,5 g pro Kilogramm) unter die Haut des Rückens, so kann man schon nach einigen Stunden ein ausgedehntes Oedem an der Bauchseite fühlen (Senkung). Meist umfasst dieses nicht nur den Bauch, sondern erstreckt sich auch über Brust-, Axillar- und Inguinalgegend. Seziert man ein Tier in diesem Stadium, so findet man den Ort der Injektion so gut wie normal, dagegen das gesamte Unterhautzellgewebe der eben genannten Körperabschnitte sulzig gequollen, nicht hämorrhagisch, die Gefässe deutlich injiziert. Schneidet man das gequollene Gewebe an, so läuft eine ungefärbte Flüssigkeit ab, die spontan nicht gerinnt, beim Kochen einen flockigen Niederschlag gibt. Das Oedem betrifft

1) Vgl. Trendelenburg, Biochem. Zeitschr. Bd. 95. S. 146.

2) Ueber event. Anwendung zu lokal-antiseptischer Wirkung, z. B. in der zahnärztlichen Praxis, wird von anderer Seite berichtet werden.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 41. S. 98.

4) H. v. Hebra, Ueber die Wirkung des Allylsulfokarbamid bei subkutaner Einverleibung. Monatssohr. f. prakt. Dermatol. Bd. 15. S. 337.



häufig nicht nur das Unterhautzellgewebe, sondern infiltriert auch die Bauchmuskulatur. Je nach der Dosis hält das Oedem mehr oder minder lange an, bei nicht tödlicher Dosis bildet sich die Veränderung in einigen Tagen wieder zurück. Hat man eine tödliche Dosis eingespritzt, so gibt die Sektion ein Bild wie etwa in folgendem Versuche:

Kaninchen. 1400 g. Atmung 18 in 10 Sek. Puls etwa 37 in 10 Sek. R.T. 40. 11 Uhr 15 Min.: 10 ccm 10 proz. Lösung subkutan; in den ersten Stunden keine merkbaren Erscheinungen. — 4 Uhr 15 Min.: Grosses Oedem an der Bauchseite, Atmung, Puls, R.T. unverändert. Am nächsten Morgen Tier tot gefunden. Der gesammelte Harn gibt die üblichen Eiweissreaktionen. — Sektion: Bauchdecke stark geschwollen, von Flüssigkeit durchtränkt, nicht hämorrhagisch. Auf die verdickte Stelle ein ausgebreitetes sulziges Oedem aufgelagert, das sich von der Unterlage abpräparieren lässt. Beim Anschneiden läuft eine ungefärbte Flüssigkeit ab. Niere stark gerötet, Gefässe erweitert. Alle anderen Organe o. B.

Ein weiterer Versuch am Meerschweinchen führte zu demselben Ergebnis.

Beim Paraphenylendiamin hat R. Meissner[1]) Versuche angestellt, ob die Oedembildung pharmakologisch beeinflussbar ist, und es ist ihm tatsächlich gelungen, antagonistisch wirkende Substanzen, z. B. das Atropin, aufzufinden. Es war nun interessant zu sehen, ob auch unser lokal erzeugtes Oedem auf dem Blutwege pharmakologisch zu beeinflussen ist.

Zunächst machte ich einen Versuch mit Atropin. Und zwar gab ich einem subkutan mit Nitroisobutylglyzerin vergifteten Kaninchen, wegen der bekannten schnellen Zerstörung des Atropins im Kaninchenkörper, stündlich 1 ccm 1 proz. Atropinlösung, bis zum Abend etwa 10 ccm. Am nächsten Tage war das Tier tot. Die Sektion ergab ein ausgebreitetes Oedem an der Bauchwand, subkutanes Gewebe gelatinös, sulzig gequollen. Atropin war also auf das lokal erzeugte Oedem völlig wirkungslos.

Ferner wurden analoge Versuche mit Substanzen angestellt, von denen man annimmt, dass sie die Blutgefässe in einem die Durchlässigkeit vermindernden Sinne beeinflussen; als solche nahm ich Hypophysin und Chlorkalzium.

Der Versuch mit Hypophysin war erfolglos. Das Tier hatte bald nach der Vergiftung 1 ccm Hypophysin subkutan bekommen. Am nächsten Morgen war das Tier tot. Die Sektion zeigte wieder, dass sich ein sulziges Oedem an der Bauchwand gebildet hatte.

Auch Chlorkalzium erwies sich als wirkungslos. Das Tier erhält sofort nach der subkutanen Vergiftung (0,5 g pro Kilogramm) 5 ccm 3 proz. Chlorkalziumlösung. Am Nachmittag erhält es noch 2 mal je 3 ccm 3 proz. Chlorkalziumlösung. Auch dieses Tier zeigte am nächsten Tage ein grosses Oedem an der Bauchwand.

Welche Vorstellung kann man sich nun über die Entstehung des Oedems bilden? Zunächst ist wohl an Formaldehydabspaltung und die Reizung durch dieses irritative Agens zu denken.

Einem Kaninchen von 1500 g wurden 10 ccm einer $^1/_2$ proz. Formalinlösung subkutan injiziert. Das Tier zeigte weder resorptiv noch lokal

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1918. Bd. 84.



irgendwelche Erscheinungen. Auch eine Injektion von 10 ccm einer 2 proz. Lösung blieb erfolglos.

Nun verbindet sich, wie bekannt, Formalin mit NH_3 zu Hexamethylentetramin, das ganz reizlos ist. Es war deshalb möglich, dass, wenn unsere Substanz durch Formaldehydabspaltung reizte, gleichzeitig Zufuhr von Ammoniak (in Form des Ammoniumkarbonats) die Oedembildung verhinderte. Hierzu machte ich zwei verschiedene Versuche:

Einmal gab ich dem subkutan (0,5 g pro Kilogramm) vergifteten Kaninchen bald nach der Vergiftung 3 mal im Verlaufe einer Stunde je 1 ccm 10 proz. Ammoniumkarbonatlösung subkutan ebenfalls am Rücken; die Nitrolösung wurde nach links hin, die Ammoniumlösung nach rechts eingespritzt. Oedembildung trat schon eine Stunde nach der Vergiftung auf.

Den zweiten Versuch modifizierte ich dahin, dass ich das Tier mit einer 10 proz. Lösung von Ammoniumkarbonat und Nitroisobutylglyzerin gleichzeitig vergiftete. Am nächsten Tage zeigte auch dieses Tier ein grosses Oedem an der Bauchseite.

Auch die Einwirkung von Ammoniumkarbonat auf den Nitrokörper in vitro hebt die gewebsreizende Wirkung nicht auf; nach 24 stündigem Stehen der Mischung brachte sie noch bei einem Tiere Oedem hervor.

Es wäre sodann weiter möglich, dass nicht das Formaldehyd, das ja, wie oben erwähnt, wirkungslos ist, sondern sein Kondensationsprodukt in alkalischer Lösung, gewöhnlich als Formose oder Akrose bezeichnet, die eigentlich reizende Substanz darstellt. (Formose, Präparat von Schuchardt.)

1 g Formose wurde mit 20 ccm Wasser einem Kaninchen subkutan injiziert. Am Nachmittage konnte ich ein etwa walnussgrosses Oedem feststellen; doch schon bis zum nächsten Morgen hat sich das Oedem verkleinert und war am folgenden Tage völlig verschwunden.

Ein Kontrollversuch — bei dem ja allerdings eine Formalinabspaltung nicht in Frage kommt — mit Nitromethan, CH_3NO_2, dem einen Ausgangsstoff für die Darstellung des Nitroisobutylglyzerins, ergab kein Oedem.

Aus dem vorstehenden Versuche ist wohl der Schluss gestattet, dass weder das abgespaltene Formaldehyd noch ein Umwandlungsprodukt desselben die lokalen Erscheinungen desselben bedinge. Es muss also das Nitroisobutylglyzerin selbst oder das eventuell aus ihm entstehende Nitrotrimethylenglykol (s. weiter unten) die lokalen Erscheinungen auslösen.

Um zu sehen, ob die Oedembildung wenigstens zum Teil neben der Beeinflussung der Gefässe auf einer Aenderung der Quellungsfähigkeit des Hautgewebes beruht, stellte ich einige Versuche mit sog. Hautpulver an. In der Versuchsanordnung hielt ich mich an die Vorschriften, mit denen seinerzeit Starkenstein[1]) die Wirkung des Thiosinamins auf das gleiche Material untersucht und gefunden hatte, dass durch diese Substanz die Bildung von Leim gefördert wird. Wie folgende Protokolle zeigen mögen, verliefen die Versuche mit meiner Substanz umgekehrt wie ich erwartet hatte.

1) Therapeutische Monatshefte. 1910.



Es wurden angesetzt:

1. 2 g Hautpulver + 40 ccm N/5 NaCl + N/5 Na_2CO_3 - Lösung und
2. 2 g Hautpulver in 40 ccm N/10 NaCl + N/5 Na_2CO_3 + N/10 Nitroisobutylglyzerinlösung.

Beide Aufschwemmungen blieben bei etwa 40° 20 Stunden stehen. Schon äusserlich unterschieden sich am nächsten Tage beide Proben. Während die Kontrollprobe gallertig gequollen erscheint, ist die Versuchsprobe dichtfaserig. Die Aufschwemmungen werden aufs Filter gebracht, um im Filtrat auf Eiweiss zu prüfen. Das Filtrat der Kontrollprobe gab mit Alkohol einen dichten Niederschlag, während dieselbe Reaktion an der Versuchsprobe negativ ausfiel.

Der Versuch lehrt, dass Nitroisobutylglyzerin in alkalischer Lösung die Quellung des Kollagens und den Uebergang in wasserlösliches Eiweiss **aufhebt**.

Um zu sehen, ob, wie es nahe liegt, diese „Gerbung" auf die Aldehydnatur des untersuchten Präparates zu beziehen ist, stellte ich folgenden Versuch an:

1. 2 g Hautpulver in 40 ccm N/5 NaCl + N/5 Na_2CO_3 - Lösung.
2. 2 g Hautpulver in 40 ccm N/10 NaCl + N/5 Na_2CO_3 + N/10 Nitroisobutylglyzerinlösung.
3. 2 g Hautpulver in 40 ccm N/10 NaCl + N/5 Na_2CO_3 + N/10 HCOH-Lösung.

Die Proben blieben bei 40° 20 Stunden stehen.

Die Filtrate 2 und 3 geben mit Alkohol keine Eiweissfällung, das Filtrat 1 aber eine starke: der Formalinversuch unterschied sich also nicht von dem mit Nitroisobutylglyzerin. Beide hemmen extra corpus die Quellung des Kollagens.

Ich habe noch an anderen Körperstellen nachgesehen, ob sich eine lokale Wirkung der Substanz nachweisen liesse. So stellte ich einige Versuche am Auge an:

Einem Kaninchen brachte ich einige Tropfen einer 10proz. Lösung in den rechten Konjunktivalsack; ausser einer geringen Gefässerweiterung war aber nichts zu sehen.

Ferner injizierte ich einem Kaninchen in die vordere Augenkammer etwa 0,1 ccm der 10proz. Lösung. Am nächsten Morgen war eine deutliche Trübung des Auges, ein Belag der Descemet'schen Membran eingetreten. Allmählich ging diese Trübung wieder zurück und war nach 5 Tagen völlig verschwunden, so dass die Augenkammer wieder klar war.

Ich habe auch noch nachgesehen, welchen Einfluss das Nitroisobutylglyzerin auf die Aufnahmefähigkeit des **Muskelgewebes** ausübt. Das Resultat war folgendes:

Ein Froschmuskel von 0,389 g nahm in 24 Stunden (Zimmertemperatur) in einer Ringerlösung um 0,00136 zu. Ein Muskel von 0,4792 zeigte dagegen in einer Ringerlösung, die $^1/_2$ pCt. Nitroisobutylglyzerin enthielt, einen Gewichtszuwachs von 0,0558. Es hatte also der Froschmuskel in der Ringerlösung um 3,49 pCt., in der Ringer-Nitrolösung 11,6 pCt. zugenommen. — Der Muskel wird danach umgekehrt beeinflusst wie die Haut.



Erwähnen möchte ich noch, dass die Quellung nicht auf einer Beeinflussung des Muskelplasmas zu beruhen scheint, denn ich habe unter dem Mikroskop weder mit einer dünnen (0,2proz.), noch mit einer starken (5proz.) Lösung eine Aenderung der zerzupften Muskelfaser gesehen.

Nach dem bisher Ausgeführten ist es kaum zweifelhaft, dass die Oedembildung auf einer Schädigung der Gefässwand im Unterhaut- und Hautbindegewebe bezogen werden muss. Eine solche Schädigung liess sich auch aus folgendem Versuche ableiten:

Ich injizierte einem Kaninchen von 1160 g am 9. 10. 11 Uhr 30 Min. 10 ccm der 10proz. Nitroisobutylglyzerinlösung subkutan. 4 Uhr nachm. an der Bauchseite deutliches Oedem. $^1/_2$ g Methylenblau per os. Am 10. 10. Tier tot gefunden. Sektion: Nur im Bereich des Oedems blaugrüne Verfärbung des Unterhautzellgewebes. Oedemflüssigkeit schwach, aber deutlich gefärbt, koaguliert beim Kochen, wobei der Farbstoff nicht ausfällt. Bauchhöhle ist frei von Flüssigkeit. Niere gefärbt, besonders stark das Mark. Die Blase enthält einige Kubikzentimeter gefärbten Harnes. Die übrigen Organe, ausgenommen eine Stelle des Darmes, nicht gefärbt.

Der Versuch zeigt, dass der Farbstoff die Gefässwandungen im Bereich des Oedems leicht durchwandert, und zeigt überdies, dass im Bereich des Oedems die Oxydationsfähigkeit des lebenden Gewebes vermindert ist, da der Farbstoff nicht wie in allen anderen Geweben in die Leukoverbindung übergegangen war.

Ich habe auf Grund dieser Erfahrung in einer Reihe von Versuchen mit der Läwen-Trendelenburg'schen Methode nachgesehen, ob diese Substanz die Gefässweite beeinflusst: Dies war der Fall, und zwar in allen meinen Versuchen mehr oder weniger kontraktionssteigernd, also ebenfalls einigermassen umgekehrt als erwartet worden war; z. B.

Läwen'sches Präparat, Eskulenta.

10 Uhr 30 Min. 5, 5, 5 Tropfen in 10 Sek. — 10 Uhr 31 Min. 5, 5, 5. — 10 Uhr 36 Min. 10, 11, 10. — 10 Uhr 38 Min. 8, 8, 8. — 10 Uhr 40 Min. Injektion von $^1/_2$ ccm 1proz. Lösung.

10 Uhr 41 Min. 2, 1, 2. — 10 Uhr 42 Min. 3, 2, 2. — 10 Uhr 44 Min. 3, 3, 4. — 10 Uhr 46 Min. 4, 4, 5. — 10 Uhr 47 Min. Injektion von $^1/_2$ ccm 1proz. Lösung.

10 Uhr 50 Min. 3, 2, 3. — 10 Uhr 51 Min. 2, 2, 3. — 10 Uhr 52 Min. 2, 1, 2. — 10 Uhr 53 Min. 2, 1.

Auf die glatte Muskulatur der Gefässwandung wirkt unsere Substanz im umgekehrten Sinne wie auf die quergestreifte Muskelfaser und ähnlich wie auf die Elemente des Hautbindegewebes. Andere glatte Muskulatur (isolierter Darm, Uterus) wurde dagegen nicht beeinflusst. Spritzt man aber die Substanz intraperitoneal ein, dann reagiert, wie folgender Versuch zeigt, der Darm deutlich.

1. 10. Kaninchen 2400 g. Puls 186. Atmung 96. R.T. 39,6. 11 Uhr Injektion von 10 ccm 10proz. Nitroisobutylglyzerinlösung intraperitoneal. 12 Uhr 15 Min. R.T. 39,1. Atmung ruhig, kein Oedem. 2. 10. 9 Uhr 30 Min. Tier schwach, liegt auf der Seite. Atmung etwa 72. Herzschlag kaum hörbar, 180. 10 Uhr 5 Min. R.T. 37,1. Durch die Bauchdecke sichtbare Peristaltik, profuse Darmentleerung. 10 Uhr 45 Min. Exitus. Endgewicht 2060. Sektion: 11 Uhr. Tier völlig steif; keinerlei Exsudat in der Bauchhöhle, im Harn Eiweiss. Lungen frei; auch alle anderen Organe o. B.



Auch bei Vergiftungen per os kann man gewisse Erscheinungen beobachten, die darauf hindeuten, dass der Darm mehr als andere Organe affiziert wird. So findet man bei der Sektion den Dünndarm oft stellenweise gerötet, die Schleimhaut geschwollen. Eine Blutung fehlt. Es ist dies wohl, ebenso wie die gleichfalls gefundene Rötung der Magenschleimhaut als eine direkt lokale, nicht resorptiv wirkende Reizung aufzufassen. — Bei der starken lokalen Reizwirkung des Präparates war es nicht unmöglich, dass es auch die roten Blutkörperchen schädigt. Nach speziellem Versuch konnte ich auch diese Frage verneinend beantworten.

Das oben erwähnte Aminotrimethlenglykol war in mehreren Versuchen lokal und resorptiv unwirksam, ebenso wie das der Homologie wegen auf seine örtliche Wirkung erprobte Aethylenglykol.

II.

Bei der Bestimmung der Allgemeingiftigkeit war die Menge von 0,54 per Kilogramm in 10proz. Lösung subkutan gegeben innerhalb 24 Stunden tödlich. Dieselbe Menge reichte jedoch nicht aus, um zu töten, wenn ich sie intravenös beibrachte (Injektion in die Ohrvene). Wie auch der Versuch am Kymographion lehrte, besitzt der Nitrokörper selbst in grösseren Mengen, z. B. 0,5 g intravenös injiziert, keinerlei deutliche Wirkung auf Blutdruck und Atmung. — Auch das isolierte Froschherz wird nicht geschädigt.

Noch widerstandsfähiger erweisen sich die Tiere gegen das Gift, wenn man es ihnen per os gibt. Hierbei werden vom Kaninchen 0,64 g noch vertragen.

Was die unmittelbare Todesursache bei der akuten Vergiftung ist, lässt sich mangels charakteristischer Erscheinungen — die oben geschilderten Darmerscheinungen waren bei subkutaner Injektion nicht erkennbar und reichen auch für sich allein nicht zur Erklärung des Todes aus — und wegen des (abgesehen von der Niere) normalen Sektionsbefundes nicht sagen, bemerkenswert war nur, dass bei den schweren Vergiftungen gelegentlich die Temperatur extrem sank. Jedenfalls muss man wohl aus der Tatsache, dass die Substanz bei subkutaner Injektion stärker giftig als bei intravenöser ist, schliessen, dass dabei die örtliche Reizwirkung einen grossen Einfluss hat. — Noch höher als für das Kaninchen ist die Dosis letalis beim Meerschweinchen. Sie beträgt 0,75 per Kilogramm.

Die Katze reagiert schon deutlich auf eine Dosis von 0,5 per Kilogramm mit nervösen Erscheinungen (s. w. u.).

Auch beim Frosch waren nur wenige uncharakteristische Symptome (zeitweise gesteigerte Reflexerregbarkeit) auch bei tödlichen Dosen zu sehen. Die Dosis letalis war 0,02 für mittelgrosse Eskulenten.

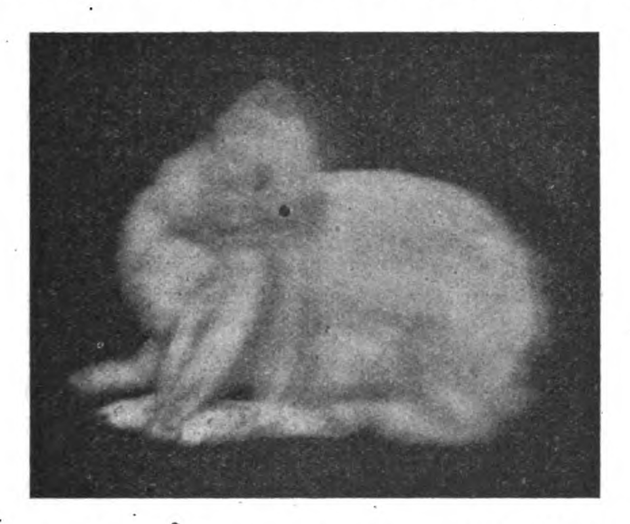
Wie bereits erwähnt, wies die Niere Veränderungen auf. Ich fand bei den vergifteten Tieren stets Eiweiss im Harn, bei den tödlich verlaufenen Fällen liess sich bei der Sektion schon makroskopisch eine deutliche Rötung und Schwellung feststellen.

Bei den Versuchen, in denen ich die Allgemeinwirkung der Substanz bestimmte, fielen bei den Kaninchen Erscheinungen auf, die ich ausführ-



licher schildern möchte, da in der zugänglichen Literatur nichts Aehnliches zu finden ist.

In der ersten Zeit nach Beibringung des Giftes (s. w. u.) war an den Tieren nichts zu sehen. Meist erst 20 Stunden nach der Vergiftung sah man aber, dass die ganze Haltung des Tieres eine abnorme geworden war. Sie sassen meist zusammengekauert, an die Glaswand des Käfigs angedrückt mit gesenktem Kopfe da und nahmen spontan keine Platzänderung vor. Nahm man sie von der Wand weg oder stiess sie etwas stärker an, so führten sie ganz eigentümlich schleudernde Bewegungen mit den Extremitäten und dem Kopfe aus, fielen dabei auf die Seite, wodurch die unruhigen Bewegungen noch verstärkt wurden. Dies dauerte so lange, bis sie wieder in die den Kaninchen normale Haltung mit Anlehnung an einen Stützpunkt gelangt waren. Die Art der Bewegung erinnerte ohne weiteres sofort an die schleudernden Bewegungen, wie



man sie z. B. bei der tabischen Ataxie sieht. An der Kopf- und Nackenmuskulatur sah man gelegentlich neben der Inkoordiniertheit noch Erscheinungen, die als krampfähnlich bezeichnet werden müssen. So verfiel bei einem Kaninchen der Kopf nach den Schleuderbewegungen in eine Art von Starre, wobei der Kopf in der auf der beigegebenen Photographie kenntlichen Stellung — maximal nach hinten übergeneigt — verharrte. — War die verabreichte Dosis nicht übermässig gross, so wurden die Erscheinungen in den nächsten Tagen langsam schwächer und es kam vor, dass das Tier klinisch ganz normal wurde. Meist aber wurden die Kaninchen, zum Teil wohl auch, weil sie der nervösen Störungen wegen wenig oder gar keine Nahrung aufnahmen, immer schwächer und der Tod erfolgte ganz ohne besondere Erscheinungen. In einzelnen Versuchen war neben der Inkoordination eine deutliche Parese der hinteren Extremitäten zu sehen. — Die geschilderten Erscheinungen waren bei allen Arten der Darreichung durch genügend grosse Dosen zu erzwingen. Am schönsten waren die Symptome aber, wenn man erst eine noch nicht wirksame Dosis und am nächsten Tage eine etwas stärkere — beide intravenös (Ohrvene) — gab. Was die



erforderliche Dosis betrifft, so ist diese nicht genau anzugeben; um die Erscheinungen bald zu Gesicht zu bekommen, muss man bis nahe an die Dosis letalis herangehen, z. B. 0,45 per Kilogramm zweimal an aufeinanderfolgenden Tagen. Doch ist dies eine Dosis, die gelegentlich schon, auch nur einmal gegeben, die Symptome hervorbringt.

Wie oben erwähnt, war die Oedembildung durch Atropin nicht zu verhindern; ebenso wenig hatte das Alkaloid einen hemmenden Einfluss auf die nervösen Symptome.

Ich habe versucht, festzustellen, ob diese nervösen Erscheinungen nicht nur beim Kaninchen, sondern auch bei anderen Spezies zu erzeugen sind.

Unter den gegenwärtigen Verhältnissen konnte ich am Hunde nur einen Versuch mit oraler Darreichung anstellen, der negativ verlief, da das Tier heftig erbrach.

Dagegen bekam ich bei der Katze ein positives Resultat, wenn auch die Symptome nicht so schön wie beim Kaninchen ausgeprägt waren, wie folgendes Versuchsprotokoll zeigen möge:

Am 20. 11. Katze 2000 g. 10 Uhr vorm. 10 ccm 10proz. Nitroisobutylglyzerinlösung mit etwas Wasser per os. 4 Uhr nachm. Katze zeigt noch keine Erscheinungen.

Am 21. 11. 1800 g. Tier zeigt noch keine Erscheinungen. Am Nachmittag geringer kurzschlägiger Tremor.

Am 22. 11. 1800 g. Die Katze schläft fast ununterbrochen. Aus dem Käfig herausgenommen, bewegt sie sich nur mühsam vorwärts, dabei ist ein starkes Wackeln der hinteren Extremitäten zu beobachten; sie ist nicht imstande zu springen oder zu klettern. In den Käfig zurückgebracht, führt sie heftige Schleuderbewegungen mit dem Kopfe aus und beruhigt sich nur ganz allmählich.

Am 24. 11. 1680 g. Der Allgemeinzustand der Katze hat sich gebessert, es macht sich aber eine deutliche Parese der hinteren Extremitäten bemerkbar; beim Laufen zieht die Katze die hinteren Extremitäten nach.

Im Laufe der nächsten Tage werden die Erscheinungen geringer und hören schliesslich ganz auf.

Bei Meerschweinchen und Fröschen sind diese Erscheinungen nicht zu beobachten.

Auch ein an einer Taube angestellter Versuch fiel negativ aus.

Makroskopisch war an den Kaninchengehirnen nichts Abnormes zu sehen; Herr Dr. Klarfeld hatte die Freundlichkeit, die in Betracht kommenden Stellen des Gehirnstammes bzw. Kleinhirns mikroskopisch in zwei Fällen zu untersuchen. Das Ergebnis war negativ.

Die hier beschriebenen eigenartigen nervösen Erscheinungen nach einem Formaldehyd enthaltenden Komplexe rufen die allerdings ganz andersartigen, aber ebenfalls zentralen Erscheinungen ins Gedächtnis, die vom Methylalkohol her bekannt sind. Die Vorstellung, dass erst das aus dem Methylalkohol entstehende Formaldehyd die pathologische Verbindung darstellt, erhält hierdurch eine gewisse Stütze.

Die beiden Verbindungen, Nitroisobutylglyzerin und Methylalkohol, sind die einzigen bisher bekannten aliphatischen Stoffe, die so schnell subakute oder chronische Symptome an nervösen Zentren hervorrufen.

Es war wertvoll, neben dem von den chemischen Werken Grenzach gelieferten Nitroisobutyl noch eines anderer Herkunft zu untersuchen.



Herr Professor E. Schmidt (Berlin) war so freundlich, uns das von ihm zuerst hergestellte Präparat zu überlassen. Im Tierversuch konnte ich mit diesem genau die gleiche Wirkung wie mit dem Grenzacher Präparat erzielen:

Am 11. 5. Kaninchen, 1800 g. 11 Uhr 20 Min. 10 ccm 10proz. Nitroisobutylglyzerinlösung subkutan.

Am 12. 5. 1760 g. Kein Oedem. Andeutung der nervösen Symptome; häufig, besonders beim Anstossen, Schütteln mit dem Kopfe, sucht Anlehnung an die Wand. 10 Uhr 10 Min. 8 ccm 10 proz. Lösung subkutan. Die nervösen Erscheinungen verstärken sich im Laufe des Tages. Am Nachmittag fühlt sich die Bauchhaut stark verdickt an.

Am 14. 5. 1540 g. Nervöse Symptome sehr stark ausgeprägt, Bauchhaut verdickt.

Vom 15. bis 17. 5. nervöse Symptome und Oedem unverändert.

Am 18. 5. Tier tot aufgefunden. Endgewicht 1460 g. Sektion: Sulziges Oedem der Bauchhaut, sonst o. B.

Wie eingangs beschrieben, könnte aus dem Nitroisobutylglyzerin das Nitrotrimethylenglykol im Körper entstehen und erst auf dieses die Vergiftungserscheinungen zu beziehen sein. Es war deshalb interessant, dieses bezw. sein Natriumsalz, also das Natriumnitrotrimethylenglykol zu untersuchen. Hierbei ergab sich tatsächlich, dass auch diese Substanz sowohl lokal wie resorptiv dieselben Wirkungen besass, wie die dreifach substituierte. Sogar die Dosen waren die gleichen. Nur erwähnen möchte ich noch, dass in einem Falle ein Kaninchen, dem ich die Lösung in eine Ohrvene eingespritzt hatte, ein ausgebreitetes Oedem an Kopf und Hals bekam, trotzdem sichtlich nichts von der Lösung in das perivaskuläre Gewebe gelangt war.

Auch der Hautpulverversuch zeigt, dass sich die Wirkung dieses Körpers von der des Nitroisobutylglyzerins nicht unterscheidet.

Ich habe versucht festzustellen, ob sich die nervösen Symptome durch Natriumtrimethylenglykol, und eventuell sehr schnell durch Injektion der Lösung direkt ins Gehirn hervorbringen liessen. Ich spritzte einem Tier (Kaninchen 1140 g) 2 ccm 5proz. Lösung subdural ein. Schon während der Injektion schreit das Kaninchen kläglich. Es ist dyspnoisch; vom Brett genommen, läuft es rasch umher; es tritt geringer Nackenkrampf ein, der allmählich in allgemeine Krämpfe und Laufkrämpfe übergeht. Das Tier liegt kraftlos auf der Seite. Noch nach einer Stunde ist das Tier stark dyspnoisch, kann aber wieder in normaler Haltung sitzen. Am nächsten Tag ist das Tier noch schwach, kann sich aber wieder normal vorwärts bewegen. Es hat sich eine starke Chemosis der Konjunktiven beiderseits herausgebildet, während aus der Nase eine starke Sekretabsonderung statthat. Die Chemosis hat sich bis zum nächsten Tage zurückgebildet. Beide Konjunktiven sind noch eitrig belegt. Die Sekretabsonderung aus der Nase hat aufgehört. Etwas später wird das Tier tot gefunden.

Sektion ergibt: Die Knochendecke ist in der Gegend des Trepanloches aussen eitrig belegt, während sie innen vollkommen frei ist. Die Piagefässe sind mässig stark injiziert. An der Schädelbasis besonders in der Gegend des Kleinhirns starke Flüssigkeitsansammlung,



die tief bis ins Halsmark hinabreicht. Im Dorsalmark ist dann keine Ansammlung von Flüssigkeit. Die Flüssigkeit selbst ist klar und schwach rötlich gefärbt.

Um nun zu prüfen, ob diese Erscheinungen eine spezifische Wirkung der Substanz oder ob sie nur der Ausdruck des veränderten Hirndrucks waren, wiederholte ich den Versuch mit einer 5proz. Kochsalzlösung. Es ergibt sich, dass bei Beendigung der Injektion die Atmung aussezt, die Pupillenreflexe aufhören. Künstlicher Atmung folgt nach kurzer Zeit wieder spontane. Keine Blutung. Drei Stunden später wird das Tier tot gefunden. Beim Herausnehmen des Gehirns presst sich etwas Flüssigkeit aus der Gehirnmasse aus. An der Basis war keine Flüssigkeit angesammelt.

Also darf man wohl die oben beschriebene Erscheinung als eine Wirkung der Substanz auffassen.

Wie erwähnt waren die Nieren nach Injektion mit Nitroisobutylglyzerin stets gerötet und geschwollen. Es war nun interessant zu erfahren, ob auch die Leber in einen solchen Reizzustand zu bringen wäre. Zu diesem Zwecke injizierte ich in eine Vene des Dünndarms einem Kaninchen von 1240 g 3 ccm 5proz. Natriumtrimethylenglykollösung. Das Tier, das ausser einer leichten Ataxie keine Erscheinungen zeigt, wird am dritten Tage durch Verbluten getötet. Sektion zeigt, dass die operierte Darmschlinge vollkommen aseptisch ist. Die Leber sieht, wenn man von einigen Echinokokken absieht, vollkommen normal aus.

Zusammenfassung.

1. Nitroisobutylglyzerin und Nitrotrimethylenglykol (in Form des Natriumsalzes) erzeugen, wenn subkutan injiziert, ein ausgebreitetes, lokales Oedem von eigenartigem Charakter.
2. Beide Substanzen bewirken resorptiv nervöse Allgemeinsymptome (haupsächlich Ataxie), für die es in der toxikologischen Literatur der aliphatischen Verbindungen keine Analogie gibt.

XV.

Aus der Friedrichstadtklinik für Lungenkranke zu Berlin.
(Dirig. Arzt: Dr. Arthur Mayer.)

Klinische und experimentelle Untersuchungen über Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse bei Tuberkulose.

Von

Dr. **Arthur Mayer.**

Die Tuberkulose des Pankreas wird allgemein als ein seltenes Krankheitsbild angesehen. Zwar berichten ältere Autoren über häufigere tuberkulöse Erkrankungen [Literatur bei Claessen[1]), Oser[2]), Heiberg[3]), Kudrewetzky[4])], aber es scheint doch aus Gründen, auf die weiter unten zurückzukommen sein wird, zweifelhaft zu sein, ob die Veränderungen, die von ihnen beschrieben worden sind, wirklich tuberkulöser Natur gewesen sind.

Auch in den neueren Lehrbüchern der pathologischen Anatomie gilt die Tuberkulose des Pankreas als eine Seltenheit (Ziegler, Kaufmann), die kaum besprochen wird. Etwas ausführlicher beschäftigt sich mit ihr Orth, der aber auch sagt, dass disseminierte allgemeine Miliartuberkulose nur ausnahmsweise, etwas häufiger eine partielle miliare Tuberkulose um grössere tuberkulöse Herde herum, besonders in der Nähe der Oberfläche der Drüse, beobachtet wird. „Meist gehören sie aber nicht der Drüse selbst an, sondern sitzen in Lymphdrüsen, welche ganz oder teilweise in dem interstitiellen Bindegewebe eingebettet liegen.“

Aschoff äussert sich dahin, dass die Tuberkulose des Pankreas, sofern es sich nicht um ein Uebergreifen der Erkrankung von regionären Lymphdrüsen handelt, im allgemeinen ziemlich selten ist und mit der Entwicklung zahlreicher kleiner miliarer oder auch grösserer Tuberkel einhergeht.

Kasuistische Mitteilungen sind spärlich und beziehen sich meist auf Kinder. Ausführlichere neuere Beobachtungen liegen von Walter-Sallis vor, der im ganzen 8 Fälle von Pankreastuberkulosen genau beschreibt[5]).

Die umfassendsten Untersuchungen sind von Kudrewetzky im Chiari'schen Institut gemacht worden, Kudrewetzky hält die Tuber-

1) Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. Köln 1842.

2) Die Erkrankungen des Pankreas in Nothnagel's spez. Pathol. u. Ther. 1898. Bd. 18. 2. Teil.

3) Die Krankheiten des Pankreas. Wiesbaden 1914.

4) Zeitschr. f. Heilkunde. 1892. Bd. 13. S. 101.

5) Volkmann's Vorträge Nr. 313—314. Chirurgie Nr. 98.

kulose des Pankreas keinesfalls für so selten. Bei 129 fortlaufend untersuchten Fällen von Tuberkulose, bei denen nach tuberkulösen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse gefahndet wurde, fanden sich 13 Fälle (9 pCt.). Unter 18 Fällen allgemeiner Miliartuberkulose 6 Fälle (33,33 pCt.). Auch Kudrewetzky fand im grössten Teil aller seiner Fälle fast die Hälfte bei tuberkulösen Kindern. Eine primäre Pankreastuberkulose, wie sie von Majo und Senn angeblich gesehen worden ist, konnte nie festgestellt werden.

Der Weg der Einwanderung war entweder hämatogen oder durch Kontakt von der Umgebung. Für eine sialogogene Genese finden sich keine Anhaltspunkte. Nach den Untersuchungen von Kudrewetzky breitet sich im Gegensatz zu den Erfahrungen von Orth u. a. die Tuberkulose im eigentlichen Drüsengewebe aus, in dem ganze Gruppen von Azini sehr bald zerstört werden. Immerhin geht auch aus diesen Untersuchungen von Kudrewetzky hervor, dass selbst bei ausgedehnter allgemeiner Tuberkulose die Bauchspeicheldrüse viel seltener als andere Organe erkrankt.

Auch Lefas[1]) folgert aus der Literatur und zwei eigenen Beobachtungen, dass bei der Tuberkulose des Pankreas das Drüsengewebe selbst viel seltener erkrankt als die Lymphdrüsen und das in der Drüse eingebettete Lymphgewebe. Der zweite Fall dieses Autors zeigt aber, dass auch im eigentlichen interstitiellen Gewebe der Bauchspeicheldrüse tuberkulöse Veränderungen vorkommen und dass also eine unbegrenzte Immunität des Pankreas nicht besteht. Bei den zahlreichen lymphatischen Verbindungen der Drüse mit dem Darm und dem periazinösen Gewebe, wie sie durch die Arbeiten von Bartels[2]) klargelegt worden sind, sind derartige Erkrankungen des lymphatischen Apparates ohne weiteres verständlich, sind ja sogar Fälle beschrieben worden, bei denen es ohne irgend eine Erkrankung des Drüsenparenchyms durch Infekte anderer Art zu Lymphadenitis und Lymphangitis pancreatica gekommen war.

Meine eigenen Untersuchungen, die ich bereits als Assistent der Univ.-Kinderklinik in Freiburg i. Br. im Jahre 1903 begonnen hatte, beziehen sich auf 184 an Tuberkulose Verstorbene. Hiervon waren 43 Fälle mit miliarer allgemeiner Tuberkulose, 20 Fälle mit nur partieller miliarer Tuberkulose, 122 Fälle mit chronischer Tuberkulose der verschiedensten Organe. Bei den 42 Fällen mit allgemeiner Miliartuberkulose fanden sich nur 2 Fälle (1,1 pCt.), bei den 20 Fällen mit partieller miliarer Tuberkulose 3 Fälle (6 pCt.) bei den 122 Fällen mit chronischer Tuberkulose 5 Fälle (4 pCt.). Insgesamt konnten also bei 184 Fällen von Tuberkulose nur 10mal tuberkulöse Erkrankungen des Pankreas = 7 pCt. festgestellt werden. Von diesen 10 Fällen kamen 4 Fälle auf Kinder.

In 8 dieser Fälle waren die umgebenden Lymphdrüsen schwer tuberkulös verändert; gleichzeitig war es zu mehr oder weniger grossen makroskopisch und mikroskopisch nachweisbaren tuberkulösen Veränderungen in der Drüse gekommen, die sich aber fast ganz auf das in der Drüse

1) Rev. de la tubercul. 1914. Bd. 11. Nr. 2.
2) Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Teil. 1904, 1906, 1907.



liegende Lymphdrüsengewebe beschränkten. Nur in zwei Fällen waren diffuse, kleine, versprengte, miliare Herde aufzufinden, die scheinbar unabhängig vom Lymphdrüsengewebe waren.

Während also das eigentliche Pankreasgewebe in der Tat ausserordentlich selten tuberkulös erkrankt, kommen, wenn auch nicht oft, so doch immerhin etwas häufiger tuberkulöse Erkrankungen des in der Drüse eingebetteten Lymphdrüsengewebes vor, wie das auch von Orth und neuerdings von H. Gross[1]) betont wird.

Neben diesen spezifischen tuberkulösen Veränderungen finden sich nun offenbar sehr viel häufiger allgemein degenerative Prozesse in der Drüse, von denen nicht mit Bestimmtheit gesagt werden kann, wieweit sie die Folgen der tuberkulösen Infektion und wieweit sie durch Mischinfektionen veranlasst sind. Auch Orth weist darauf hin, dass durch chronische indurative Entzündungsprozesse etwa vorhandene Abszesse in der Drüse eingedickt werden, wodurch sie Aehnlichkeit mit tuberkulösen, käsigen und kalkigen Herden bekommt. Auch von Loeper und Esmonet[2]) wird bemerkt, dass, wenn auch die tuberkulösen spezifischen Erkrankungen des Pankreas selten sind, so doch Sklerose und fettige Degeneration oft vorkommen.

Auch in meinem Material waren derartige chronische indurative Entzündungsprozesse nicht selten. Bei den 184 von mir untersuchten Fällen fanden sich zunächst 9 Fälle mit chronischer Pankreatitis. Bei 3 dieser Fälle waren die Gallenwege chronisch erkrankt, so dass die Veränderungen der Bauchspeicheldrüse leicht erklärlich waren. In 6 Fällen waren aber die Gallenwege und die Leber völlig intakt; die chronische Pankreatitis war scheinbar unabhängig von irgendwelchen Erkrankungen der umgebenden Organe zustande gekommen. In sämtlichen 6 Fällen bestanden gleichzeitig Katarrhe der Ausführungsgänge, die zum Teil mit Konkrementen ausgefüllt waren. Ausserdem fanden sich in 2 weiteren Fällen, ohne dass es eigentlich zu Entzündungen gekommen war, diffuse kleine Blutungen.

In 4 weiteren Fällen war die Drüse sklerotisch, zum Teil atrophisch und fettig degeneriert. In sämtlichen 4 Fällen bestanden schwere chronische tuberkulöse Darmveränderungen mit amyloider Degeneration. Weil diese nicht spezifischen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse also nicht so ganz selten sind, scheint es mir wahrscheinlich zu sein, dass die älteren Autoren, die die tuberkulöse Erkrankung für häufig hielten, manches für tuberkulös gehalten haben, was es in der Tat nicht war.

Die Tatsache, dass also zweifellos das Pankreasparenchym selbst nur sehr selten im Verlaufe einer Tuberkulose spezifisch erkrankt, hat mir Veranlassung gegeben, experimentelle Untersuchungen anzustellen, die feststellen sollten, unter welchen Umständen Tuberkelbazillen überhaupt in das Pankreas eindringen und ob das Bauchspeicheldrüsenparenchym der tuberkulösen Infektion einen besonderen Widerstand entgegensetzt.

1) Arch. f. klin. Chir. Bd. 104. H. 2.
2) Bulletin méd. 1910. 3. Dez.

Wie ich an anderer Stelle ausführlich mitgeteilt habe, haben meine früheren experimentellen Versuche über die aszendierende und metastatische Infektion der Bauchspeicheldrüsen durch andere pathogene Keime gezeigt, dass das normale Pankreas dem Eindringen von Mikroben auf jedem Wege grossen Widerstand entgegensetzt[1]. Um eine vom Darm aszendierende Infektion zu setzen, sind ganz bestimmte Voraussetzungen notwendig. Weder die einfache Stauung des Sekretes durch Unterbindung der Ausführungsgänge, noch schwere Traumen können an sich zu einer Invasion von Mikroben führen. Nur wenn zu der Stauung eine Behinderung der Resorption kam, wurde die Bakterizidie aufgehoben und eine rasche Infektion ermöglicht. Dabei konnte der Abfluss des gestauten Sekretes auf verschiedene Weise verhindert werden, so durch Entzündung oder durch Durchschneidung der Nervenbahnen. In jedem Falle war, sobald die Resorption des gestauten Sekretes gehindert wurde, der Einwanderung von Darmbakterien Tür und Tor geöffnet. Auch bei der hämatogenen Infektion lagen die Verhältnisse ganz ähnlich. Nur genügten hier schon viel geringere Traumen. Die Kombination von Stauung und Reaktionsbehinderung war hier garnicht notwendig. Schon die Unterbrechung der nervösen Bahn oder die einfache Unterbindung eines Ganges führte bei Hunden zur Infektion.

Wie verhält sich nun das Pankreas gegenüber Tuberkelbazillen?

Wie bei meinen ersten Versuchen, habe ich auch bei den Untersuchungen über das Eindringen von Tuberkelbazillen in die Bauchspeicheldrüse zunächst feststellen müssen, wie oft sich überhaupt in Leichenorganen Tuberkelbazillen im Pankreas finden.

Untersuchungen über den Keimgehalt normaler Organe sind nun allerdings überhaupt nur mit grösster Vorsicht zu verwerten. Wie Conradi nachgewiesen hat, findet man mit einer freilich sehr subtilen Technik in völlig gesunden Organen gar nicht so selten aerob wachsende Mikroben, die sich dem Nachweis mit den gewöhnlichen Untersuchungsmethoden leicht entziehen[2]. Der einfache mikroskopische oder bakteriologische Nachweis von Tuberkelbazillen in der Bauchspeicheldrüse würde also kaum einen Einblick in diese Verhältnisse gestatten. Ich bin daher so vorgegangen, dass ich den Bauchspeichelextrakt infizierter Kaninchen weiter verimpft habe und zwar besonders in den Fällen, in denen sich im Pankreas keine anatomische Läsion vorfand. Das war 7 mal der Fall. Bei diesen 7 Kaninchen, die mit einer virulenten Tuberkelbazillenkultur behandelt worden waren und bei denen sich eine charakteristische allgemeine Tuberkulose entwickelt hatte, war das Pankreas, abgesehen von einer leichten Hyperämie in zwei Fällen und einer Zyste in einem dritten Fall, vollkommen unverändert.

Es zeigte sich nun, dass es nicht gelang, durch Injektion des Pankreassaftes dieser Tiere andere Tiere tuberkulös zu machen. Sämtliche Versuchstiere blieben tuberkulosefrei. Dagegen erkrankten Kon-

1) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1919. Bd. 20. H. 2.

2) Verhandl. d. freien Vereinig. f. Mikrobiol. Wien 1909. Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1909. Bd. 44.



trolltiere, die mit dem Saft tuberkulös veränderter Mesenterialdrüsen behandelt waren, in charakteristischer Weise.

Anders verhielten sich aber die Tiere, wenn ihnen vor der Infektion der Ausführungsgang der Bauchspeicheldrüse unterbunden war, wie ich es in meiner ersten Arbeit ausführlich beschrieben habe.

Bei 5 Tieren, bei denen das geschehen war, und die dann mit virulenten Tuberkelbazillen intraperitoneal infiziert wurden, fanden sich ausser schweren tuberkulösen Veränderungen in allen möglichen Organen auch käsige Knoten und weitgehender Zerfall im Pankreasgewebe.

Ebenso gelang es, bei 3 Tieren nach Unterbindung des Ausführungsganges durch Verfütterung mit Tuberkelbazillen neben schweren Veränderungen im Darm und in den Mesenterialdrüsen spezifische, käsige miliare Knoten im Pankreas vorzufinden, während drei Versuchstiere, bei denen das Pankreas vorher nicht abgebunden war, keinerlei Veränderungen im Pankreas trotz schwerer Darmtuberkulose aufwiesen.

Diese Versuche zeigen also, dass sich die Bauchspeicheldrüse gegenüber Tuberkelbazillen ebenso wie gegenüber Infekten mit anderen pathogenen Keimen verhält: Eine Infektion, sei sie aszendierend oder hämatogen, ist nur bei einer besonderen, vorhergegangenen Schädigung des Pankreas möglich. Aber während diese Schädigung bei der aszendierenden Infektion mit anderen pathogenen Keimen in einer Vereinigung von Stauung und Resorptionsbehinderung bestehen muss, genügt für die tuberkulöse Infektion des Pankreas eigentümlicherweise schon die Stauung durch die Gangunterbindung.

Die zweite Frage war, ob das Bauchspeicheldrüsenparenchym an sich das Wachstum von Tuberkelbazillen hemmt.

Solche Versuche sind bereits von Italia[1]) angestellt worden, der beobachtete, dass das Wachstum virulenter Tuberkelbazillen in einem Aufguss eines Hundepankreas gehemmt wird.

Meine eigenen Versuche wurden so eingerichtet, dass feingeschnittene frische Bauchspeicheldrüsen von Hunden einer Glyzerinbouillon zugesetzt wurden, die mit virulenten Tuberkelbazillen geimpft wurde. Das Ergebnis war, dass die Bazillen viel langsamer und spärlicher wuchsen, als in einer Kontrollbouillon ohne Bauchspeicheldrüsenzusatz und dass ferner Meerschweinchen, die mit diesen Tuberkelbazillen geimpft wurden, zwar auch tuberkulös wurden, aber eine zweifellos abgeschwächte Tuberkulose bekamen. Sie überlebten die Kontrolltiere, die mit Tuberkelbazillen geimpft waren, welche auf der Bouillon ohne Bauchspeicheldrüsensubstanz gezüchtet waren, regelmässig um mehrere Wochen.

Es fragt sich nun, ob sich derartige Veränderungen im Pankreas, seien sie tuberkulöser oder nichttuberkulöser Natur, bereits in vivo diagnostizieren lassen. Oser sagt in seiner grossen Monographie, dass die Symptome für eine tuberkulöse Pankreaserkrankung ganz im argen liegen, und dass eben nur gewisse Fälle zeigen, dass das Auftreten von Geschwülsten in der Pankreasgegend auch auf Tuberkulose beruhen kann. Andere Zeichen — auch Schmerzen — fehlen, wenn man nicht die Bronze-

1) Poliklin. Bd. 36 und Riforma med. 1901. Nr. 204.



färbung in dem von Aran beschriebenen Fall dazu rechnen will[1]). Auch in dem Falle von Sendler konnte erst nach der Operation bei der mikroskopischen Untersuchung die richtige Diagnose gestellt werden[2]).

Es zeigt sich nun aber, dass in der Tat Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse auch beim Lebenden nicht etwa durch die ganz unzuverlässige Palpation, die überdies natürlich nur sehr ausgedehnte Erkrankungen diagnostisch zugänglich macht, sondern durch die bekannten Untersuchungsmethoden der Pankreasfunktion gar nicht so selten erkannt werden können. Ich habe doch in den letzten Jahren in 6 Fällen, bei denen palpatorisch nichts nachzuweisen war, eine Erkrankung des Bauchspeicheldrüsenparenchyms feststellen können, die später autoptisch bestätigt wurde.

Bemerkenswert war in allen diesen Fällen, dass die innere Sekretion der Drüse fast gar nicht gestört war. Nur in einem Falle bestand eine mässige alimentäre Glykosurie, niemals ein Diabetes. Dagegen war die äussere Funktion sehr tiefgreifend gestört, es war in allen Fällen zur Steatorrhoe, Akotorrhoe und Kreatorrhoe gekommen.

Die Kreatorrhoe wurde durch die Schmidt'sche Kernprobe nachgewiesen. Nun ist gegen die Schmidt'sche Kernprobe gesagt worden, dass sie auch ohne Pankreaserkrankung bei schweren Darmerkrankungen, vor allem bei amyloider Degeneration, positiv ist, und in solchen Fällen daher nicht verwertbar sein kann. In den Fällen, in denen die Schmidt'sche Kernprobe positiv war, bestand in der Tat eine mehr oder weniger schwere Veränderung des Darms, zum Teil amyloide Degeneration. Aber in all diesen Fällen war doch auch zugleich das Pankreas so stark geschädigt, dass der Ausfall der Schmidt'schen Kernprobe zweifellos durch den Ausfall der Pankreasfunktion verständlich ist. Es scheint mir überhaupt, seitdem ich diese Beobachtung gemacht habe, sehr zweifelhaft zu sein, ob nicht bei allen schweren chronischen Darmveränderungen, bei denen die Kernprobe scheinbar ohne Mitbeteiligung des Pankreas positiv befunden wird, doch die Bauchspeicheldrüse mitbetroffen ist. Dazu ist es durchaus nicht notwendig, organische Zerstörungsprozesse in der Drüse vorauszusetzen. Auch funktionelle Insuffizienzen genügen, und gerade diese funktionellen Pankreasinsuffizienzen sind doch viel häufiger, als man vielfach annimmt, wie ich an anderer Stelle ausführlich auseinandergesetzt habe[3]).

Auch bei Tuberkulösen kommt es gar nicht selten zu rein funktionellen Insuffizienzen der Drüse, wie z. B. folgender Fall zeigt:

R. O., 30 Jahre alt. Abgemagerter, unterernährter, schlecht aussehender Mann. Chronische, ausgedehnte, zur Progredienz neigende Tuberkulose beider Lungen.

Seit längerer Zeit bestehen mässige Durchfälle, die aber bereits dem Patienten durch die Eigenart des abgesetzten Stuhles aufgefallen sind. Die Stühle sind auffallend lehmartig, fettig und sehr voluminös. Makroskopisch und mikroskopisch lassen

1) Schmidt's Jahrb. Bd. 55. S. 44.

2) Münch. med. Wochenschr. 1896. Nr. 1 und Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 1896. Bd. 44.

3) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1919. Bd. 30. H. 2.



sich viel Muskelfibrillen, Fettsäurenadeln und Neutralfett nachweisen. Viel freie Stärke. Reaktion: sauer, ziemlich starke Gärung.

Die Magensaftuntersuchung ergibt eine charakteristische Achylie.

Die Pankreasfunktionsprüfung ergibt folgendes: Nach Schmidt'scher Probemahlzeit wird ein Schmidt'sches Säckchen verabreicht. Das Säckchen wird nach achtstündigem Aufenthalt im Darm ausgeschieden. Fast sämtliche Kerne sind gut erhalten. Nach Volhard-Boldyreff-Oelfrühstück werden im Magenölsaftgemisch folgende Werte ermittelt: 1,0 ccm des 10 proz. Extraktes verdaut 0,5 ccm Kasein in 4 mal 24 Stunden nur unvollkommen. Starke Fällung im Filtrat nach Zusatz von Essigsäure. In den Einhorn'schen Agarröhrchen verdaut Trypsin nur eine geringe Spur, Steapsin 2 mm.

Diastase in den Fäzes (nach Wohlgemuth) $\frac{D\ 38^0}{24\ h} = 81$ Einheiten in 1 ccm, im Urin 186 Einheiten in 1 ccm.

Ein Fettresorptionsversuch ergibt, dass 24,6 pCt. des Fettes nicht resorbiert werden.

Im Urin kein Zucker, auch nach 100 g Dextrose keine alimentäre Glykosurie.

Das Befinden des Patienten verschlechtert sich allmählich. 2 Monate später erfolgt der Tod.

Die Sektion ergibt ausgedehnte Tuberkulose der Lungen, aber keine Tuberkulose des Darms und keine Veränderungen im Pankreas.

Die Funktionsstörungen des Pankreas, wie sie also einwandsfrei nachgewiesen wurden, waren nicht auf irgendwelche organische Erkrankungen des Pankreas oder des Darmes zu beziehen; es hatte ausschliesslich eine funktionelle Insuffizienz der Drüse neben einer charakteristischen gastrischen Achylie bestanden. Bemerkenswert war dabei, dass die Fettresorption relativ am wenigsten, die Kernverdauung am stärksten geschädigt war, ein Verhalten, das wohl mit der bestehenden Achylia gastrica in Beziehung zu bringen ist. Adolf Schmidt hat mehrfach darauf hingewiesen, dass wenigstens bei den leichten Erkrankungen der Drüse der Charakter der pankreatischen Störung der auslösenden Störung gleichsinnig gerichtet ist, d. h., dass bei Anazidität das wichtigste Stimulans der Trypsinproduktion, die Magensalzsäure, ausgeschaltet und damit auch die Menge des Trypsins vermindert wird, während in den anderen Fällen (Erkrankung der Gallenwege und organische Pankreasaffektion) die Aktivität der Pankreaslipase und damit die Fettverdauung in erster Reihe herabgesetzt wird. Die Richtigkeit dieser Schmidt'schen Regel ist auch von mir bestätigt worden[1]).

Dass an sich Anazidität und Achylie die Pankreasverdauung nicht beeinflusst, ist eine von v. Noorden[2]), Ehrmann und Lederer[3]) u. a. mehrfach bewiesene Tatsache. Auch meine eigenen Erfahrungen zeigen immer wieder, dass bei aller Wichtigkeit der HCl für die Aktivierung des Bauchspeichels keine sicheren Beziehungen zwischen den Sekretionsverhältnissen des Magens und denen des Pankreas bestehen. Aber besteht bei erheblicher Anazidität des Magens eine schwerere Darmstörung, eine gastrogene Diarrhoe (Schmidt), so kann man doch immer wieder sehen, dass die Pankreasfunktion verhältnismässig nicht selten geschädigt

1) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 20. H. 2.
2) Die Zuckerkrankheit. 1917.
3) Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 20.



ist. Auch bei diesen Patienten hat es sich wahrscheinlich wohl um eine derartige gastrogene Diarrhoe gehandelt, eine Tuberkulose des Darms hatte jedenfalls nicht vorgelegen.

Das Krankheitsbild der funktionellen Pankreasinsuffizienz kann heute wohl kaum noch geleugnet werden. Die grundlegenden Arbeiten von A. Schmidt[1]), O. Gross[2]), Einhorn[3]), die Beobachtungen von v. Kern und Wiener[4]), Matko[5]) u. a., schliesslich meine eigenen umfangreichen Mitteilungen haben gezeigt, dass es zweifellos eine funktionelle Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse gibt. Dass diese Pankreasachylie eine isolierte Funktionsstörung ist, ist niemals behauptet worden; im Gegenteil, es ist immer, auch von mir, ein Symptomenkomplex beschrieben worden, in dem allerdings die Pankreasachylie im Vordergrunde steht. In diesem Komplex spielt die Achylia gastrica eine sehr wichtige Rolle, wie das ja auch von mir in meinen anderen Arbeiten und hier bei der Beschreibung dieses Falles hervorgehoben ist; ich kann aber Brugsch nicht zustimmen, dass die Achylia gastrica allein die Funktion des Pankreas in so entscheidender Weise beeinflussen könnte, wie es Brugsch annimmt[6]).

Derartige Fälle von funktioneller Pankreasinsuffizienz bei Tuberkulose habe ich, seitdem ich auf sie achte, gar nicht so ganz selten gefunden. Ich habe jetzt im ganzen 12 derartige Fälle über längere Zeit hinaus beobachtet. Von diesen 12 Fällen ist in 5 Fällen durch die Autopsie bestätigt worden, dass keinerlei organische Erkrankung des Pankreas vorlag. Ein besonderes Interesse beanspruchen aber die anderen 7 Fälle, weil es sich bei ihnen um leichtere, prognostisch nicht ungünstige tuberkulöse Erkrankungen der Lunge handelte. Bei sämtlichen 7 Fällen ging die Pankreasinsuffizienz mit zunehmender Besserung des Allgemeinbefindens und des Lungenbefundes zurück, ja es schien sogar in einigen Fällen, als ob die Besserung der pankreatischen Verdauung der Hebung des Allgemeinbefindens und der Besserung des Lungenbefundes voranging.

Der Gedanke, der sich nach alledem aufdrängt, Pankreaspräparate therapeutisch bei der Tuberkulose zu verwenden, ist schon mehrfach zum Ausdruck gebracht worden.

So hat Italia angegeben, dass Pankreasaufguss auf eine in der Bauchspeicheldrüse lokalisierte tuberkulöse Affektion günstig wirkt, dass aber der Pankreasaufguss keinen Einfluss auf den weiteren Verlauf der Infektion hat, sobald sich die Tuberkulose bereits verallgemeinert hat. Dabei soll es ein Unterschied sein, ob der Aufguss konzentriert oder verdünnt injiziert wird, denn der konzentrierte Aufguss setzt im infizierten Gewebe eine überaus heftige Reaktion, bei der es bis zur Sklerose kommen

1) Arch. f. klin. Med. 1906. — Petersb. med. Wochenschr. 1905. Nr. 38. — Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 24.

2) Münch. med. Wochenschr. 1909, 1912.

3) Deutsche med. Wochenschr. 1910. — Berl. klin. Wochenschr. 1915.

4) Deutsche med. Wochenschr. 1913.

5) Arch. f. Verdauungskrkh. 1913. Bd. 19.

6) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1919. Bd. 20.



kann, während der verdünnte Aufguss nur ganz leichte Reaktionen auslöst. Auch soll das Pankreatin in einer 2prozentigen wässerigen Suspension eine schnellere und deutlichere Wirkung ausüben als der einfache Aufguss des Pankreas.

Diese Versuche sind aber deswegen wenig eindeutig, weil aus ihnen eigentlich gar nicht hervorgeht, wie Italia die Tuberkulose auf die Bauchspeicheldrüse lokalisiert hat und weshalb die Sklerose der Drüse die heilsame Folge der Pankreasinjektion und nicht eine Toxinwirkung der Tuberkulose oder einer Mischinfektion sein soll.

Auch von Klippel und Chabrol[1]) sind experimentell-therapeutische Versuche gemacht worden, die bei ihren Tieren zu sehr bemerkenswerten Ergebnissen führten. Aehnliches berichten M. Loeper und Ch. Esmonet[2]) über Erfahrungen bei Menschen mit grossen Dosen von Pankreassubstanz, die auch von Brieger empfohlen worden sind. Ich möchte aber glauben, dass ihre Wirkung bei der bisherigen Form der Anwendung nur in einer Verbesserung der Verdauung und damit des allgemeinen Kräftezustandes, nicht aber in einer spezifischen Einwirkung besteht. Allerdings ist hier das letzte Wort vielleicht noch nicht gesprochen. Es erscheint nach den oben gemachten Ausführungen durchaus nicht ausgeschlossen, durch eine geeignete Form einer Pankreaszufuhr (Lipasenanreicherung) auch bakteriope Wirkungen auszulösen. Solche Versuche werden von mir zurzeit noch angestellt.

Zusammenfassung.

Eigene anatomische Untersuchungen haben bestätigt, dass tuberkulöse Erkrankungen des Pankreasparenchyms auffallend selten sind; etwas häufiger sind Erkrankungen des Lymphdrüsengewebes in und in der Umgebung der Bauchspeicheldrüse. Auch unspezifische indurative Entzündungsprozesse sind nicht selten.

Experimentell gelang es nur nach vorangegangener Schädigung des Pankreas (Gangunterbindung) die Bauchspeicheldrüse zu infizieren. Es zeigte sich ferner, dass das Wachstum und die Virulenz von Tuberkelbazillen durch Pankreassubstanz gehemmt wird.

Klinisch gelang es, durch die Prüfung der Pankreasfunktion bei Tuberkulösen in einzelnen Fällen Erkrankungen des Pankreas festzustellen. In einigen Fällen handelt es sich dabei um organische Erkrankung der Drüse, häufiger nur um funktionelle Insuffizienz, die keine isolierte Funktionsstörung ist, sondern nur im Vordergrunde eines Symptomenkomplexes (Achylia gastrica) steht.

Therapeutische Versuche mit grossen Dosen von Pankreaspräparaten (Lipasenanreicherung) scheinen bei dem eigenartigen Verhalten des Pankreas gegenüber Tuberkelbazillen nicht ganz aussichtslos zu sein.

(Der Redaktion eingereicht im Dezember 1917.)

---

1) Rev. de la tubercul. Paris, Oct.-Dez. 1911.

2) Bullet. méd. Dez. 1910.



XVI.

Aus der II. medizinischen Klinik der Charité, Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. Kraus).

Untersuchungen über die normalen Herztöne und ihre Beziehungen zum Elektrokardiogramm.

Von

Dr. **Leo Kanner.**

(Mit 1 Kurve im Text.)

Seit dem Erscheinen der zusammenfassenden Studien über die Registrierung des Herzschalles von Gerhartz im Jahre 1911 hat die Methodik der Aufzeichnung der Töne und Geräusche des Herzens zahlreiche Verfeinerungen und Modifikationen erfahren, welche teils eine Verbesserung der Schalleitungs- und Dämpfungsverhältnisse, teils die Möglichkeit einer kombinatorischen Darstellung der akustischen Phänomene synchron mit den übrigen Begleiterscheinungen der Herztätigkeit zum Zwecke haben. Bei dem von Ohm modifizierten, an den Edelmann'schen Elektrokardiographen angeschlossenen Frank'schen Kardiophonographen, mit dem die nachstehend besprochenen Kurven aufgenommen worden sind, wird eine Kautschukmembran auf die vordere Thoraxwand in Gegend der Herzspitze geschnallt, wobei die Erschütterungen des Brustkorbes von einer Holzplatte zurückgehalten werden. Die Leitung des Schalles geschieht durch einen Gummischlauch; zwischen ihn und die mit einem feinen Metallfaden verbundene Gelatinemembran ist eine regulierbare Luftdämpfung eingeschaltet, welche die Möglichkeit bietet, die jeweilige Intensität der Fadenausschläge jederzeit zu kontrollieren und nach Bedarf zu korrigieren. Auf diese Weise gelingt es meistens, eine „optimale" Schalldämpfung in dem Sinne herzustellen, dass der Film eben noch sämtliche dem Herzen eigenen Schwingungen aufweist, ohne dass störende Zitterungen mit zur Aufnahme gelangen oder dass zu wenig gedämpfte Töne eine irgendwie geartete Schädigung des feinen Gelatinehäutchens setzen. Die Kombination von graphischer Herztonregistrierung und Elektrokardiogramm ermöglicht zugleich eine genaue Berechnung der zeitlichen Beziehungen zwischen den akustischen und elektrischen Erscheinungen des Herzens.

Die Analyse der von 10 normalen Herzen (mit den für das gesunde Herz typischen Pulsfrequenzen, Leistungs-, Erregungs- und Anspannungszeiten) aufgenommenen Kurven ergibt zunächst als regelmässiges, für beide Herztöne ausnahmslos zutreffendes Charakteristikum eine fast



immer haarscharf in die Erscheinung tretende Dreigliederung eines jeden Tones in ein kurzes mechanisches Vorsegment, das eigentlich akustische Hauptsegment und eine mechanische Nachschwankung von recht verschiedener Dauer und Schwingungsfrequenz. Dabei ist die Schenkelzahl der einzelnen Abschnitte ebenso wie die des ganzen Tones durchaus vom Grade der Dämpfung abhängig. Bei mässiger, im obigen Sinne möglichst „optimaler" Luftdämpfung erhalten wir für den ersten Ton eine Gesamtschenkelzahl von im Mittel 15 (Maximum 20, Minimum 12), für den zweiten Ton durchschnittlich 11 (Maximum 16, Minimum 9) Oszillationen, so dass der letztere etwa 70—75 pCt. von der Schenkelzahl des ersten Tones aufweist. Es entfällt hiervon auf die mechanische Vorschwankung stets nur ein einziger Schenkel (d. h. eine halbe Zacke); sie enthält somit etwa 6—7 pCt. von der Schenkelzahl des ersten, etwa 9 pCt. des zweiten Gesamttones. Weniger konstant ist das Verhältnis der beiden anderen Abschnitte zur Gesamtzackenmenge, und zwar beläuft sich das Hauptsegment des ersten Tones mit im Mittel 9—10 Schenkeln auf 56 pCt., das des zweiten Herztones mit rund 7 pCt. Oszillationen auf 64 pCt.; die Nachschwankung des ersten Tones mit 5 (Maximum 8, Minimum 2) Schwankungen auf etwa 32 pCt., die des zweiten Tones mit 5—6 Schenkeln (Maximum 9, Minimum 2) auf etwa 50 pCt. von der Gesamtschenkelmenge des betreffenden Tones. In einem einzigen, sonst völlig normalen Falle fehlte die mechanische Nachschwankung des zweiten Tones völlig.

Weit gleichmässigere Werte erhalten wir für die Dauer der normalen Herztöne, welche durch die gleichzeitige Aufzeichnung der Schwingungen einer $^1/_{100}$ Sekunden-Stimmgabel ermittelt wurde. Es dauert der erste Herzton im Durchschnitt 0,16 Sekunden; davon entfallen auf die Vorschwankung 0,018, auf den zweiten Abschnitt 0,09 und auf das letzte Segment 0,05 Sekunden. Der zweite Herzton ist bedeutend kürzer; er klingt schon innerhalb von 0,10 Sekunden ab, seine drei Segmente haben die Dauer von 0,014, 0,056 und 0,05 Sekunden.

Es ergibt sich somit, dass der zweite Ton nur etwa 70 pCt. von der Zeit des ersten Tones für sich in Anspruch nimmt.

Von Interesse dürfte es ferner sein, die Dauer der beiden Herztöne zu derjenigen der Systole, der Diastole und der gesamten Herzperiode an der Hand der untersuchten Fälle in Beziehung zu setzen. Nach meinen Ermittelungen beträgt der erste Ton 53 pCt. der Systolendauer (der Zeit vom Erklingen des ersten bis zum Beginn des zweiten Herztones) und 20 pCt. von der ganzen Herzphase, der zweite Ton macht 21 pCt. der Diastole und etwa 12 pCt. der totalen Herzrevolution aus.

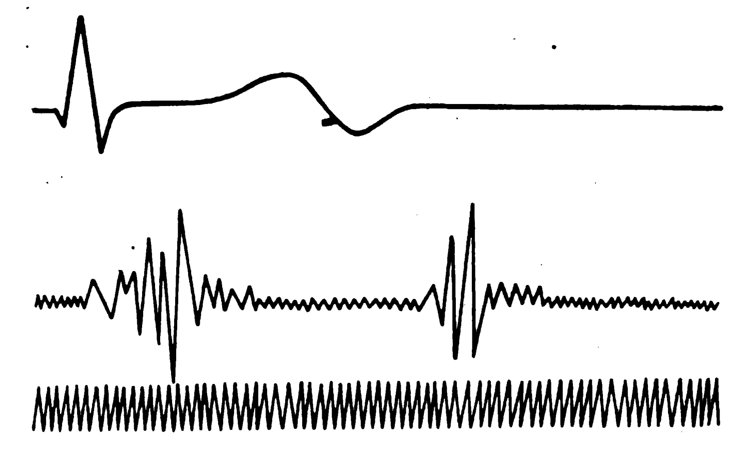
Aus dem Verhältnis von Zackenzahl und Dauer ergibt sich die Schwingungsfrequenz der beiden Töne sowie ihrer einzelnen Abschnitte. Die Schwingungszahl des ersten Tones schwankt zwischen 40 und 60 Ausschlägen in der Sekunde, doch liegen die Zahlenwerte in der Mehrzahl der Fälle zwischen 45 und 50. Der aus 10 normalen Herzkurven berechnete Mittelwert beläuft sich für den gesamten ersten Ton auf 47 Zacken pro Sekunde. Diesem Werte sehr nahe kommt die isoliert



berechnete Schwingungszahl des Hauptsegments mit einer Durchschnittszahl von 50. Während sich jedoch dieser Abschnitt durch eine nahezu für ihn typische Konstanz des angegebenen Wertes auszeichnet, weist die Sekundenschwingungszahl der Nachschwankung, die zwar mit 48 Zacken pro Sekunde eine ebenso hohe Frequenz erreicht, mit einem Maximum von 77 und einem Minimum von 18 erhebliche Abweichungen von dem aus ihrer Gesamtheit berechneten Mittelwert auf. — Der zweite Herzton ist mit einer mittleren Schwingungszahl von 55 Zacken pro Sekunde nur um etwa 10—15 pCt. höher als der erste. Auch hier kommen Hauptsegment und Nachschwankung, isoliert berechnet — die letztere mit der schon beim ersten Ton gemachten Einschränkung: Maximum 76, Minimum 39 —, mit Zahlen von 58 und 56 dem Gesamtmittelwert am nächsten, während die Vorschwankung beim ersten Tone mit 32, beim zweiten mit einer Schwingungsfrequenz von 35 weit hinter ihm zurückbleibt.

Die genannten Werte stimmen sowohl mit den von Brugsch und Blumenfeldt gefundenen, wie auch mit den schon von Gerhartz angegebenen im wesentlichen überein, doch weichen sie von den, nach unserer Ansicht zu hoch gegriffenen Schwingungsfrequenzen von Herm. Müller jun. (Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte, 1919, Nr. 42), der Werte von 80—100 Sekundenzacken als normal bezeichnet, erheblich ab.

Was die Amplituden der einzelneh Zackenschenkel anlangt, so sind sie noch mehr als ihre Zahl von dem Dämpfungsgrade abhängig. Bleibt auch das Verhältnis der einzelnen Schenkelbreiten zueinander stets das gleiche, so sind mit jeder Aenderung der Dämpfung regelmässig Variationen der Amplituden innerhalb weiter Grenzen verbunden. Es ist mir jedoch gelungen, durch Einhalten eines stets annähernd gleichen „optimalen“ Dämpfungsgrades bei fast allen in Frage kommenden Phonogrammen ähnliche, ja zuweilen nahezu identische Amplitudenbilder zu erzielen, die am besten durch die beigefügte Abbildung illustriert werden.



Demnach beträgt die mittlere Schenkelbreite des ersten Tones 5,25, die des zweiten Tones 4 mm, d. h. der zweite Ton hat im Verhältnis zum



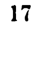
ersten eine mittlere Amplitude von 77 pCt. Die hohen Zacken entfallen stets auf das akustische Hauptsegment; hier finden sich beim ersten Tone Amplituden bis zu 20, beim zweiten Tone bis zu 14 mm, während der Schenkel des ersten Segments bei beiden Tönen niemals 3 mm übersteigt und die Schwingungen der Nachschwankung mit 5 mm ihre maximale Breite erreichen.

Hinsichtlich ihres zeitlichen Verhaltens zum elektrischen Erregungsablauf im Herzen bieten alle Phonogramme bis auf ganz geringe Abweichungen nahezu dasselbe Bild. Beim ersten Tone setzt die mechanische Vorschwankung beim normalen Herzen mit einer in keinem einzigen der 10 untersuchten Fälle unterbrochenen Regelmässigkeit 0,03125 Sekunden nach dem Moment des Beginnes der J- (oder — wenn vorhanden, der Ja-) Zacke ein. Das Erklingen des akustischen Abschnittes fällt stets in den absteigenden Schenkel der J-Zacke, und zwar — wiederum mit ziemlicher Genauigkeit — 0,017 Sekunden nach der J-Spitze. Auf die Anspannungszeit (über ihre Ablesung aus dem Elektrokardiogramm siehe Brugsch-Blumenfeldt, Berl. klin. Wochenschrift, 1920, Nr. 42) entfallen vom Hauptsegment 0,025 Sekunden (0,02—0,03). Schliesslich mag noch erwähnt werden, dass das Ende des ersten Tones dem Schlusse der F-Schwankung um 0,125 Sekunden vorangeht.

Beim normalen Herzen, bei dem Leistungszeit und Erregungszeit einander gleich sind oder doch nur minimale zeitliche Differenzen zwischen beiden bestehen, sehen wir auch zwischen dem Ende der F-Schwankung und dem Einsetzen des zweiten Tones eine bestimmte Beziehung insofern obwalten, als der zweite Ton im Mittel 0,035 bis 0,04 Sekunden nach Schluss der ersteren einsetzen. In einem besonderen, sonst ausser dem Rahmen dieser Beobachtungen stehenden Falle von einem Manne mit 36 Pulsschlägen pro Minute und einer gegenüber dem Kammerphonogramm um 14,5 pCt. verlängerten Erregungszeit sah ich das Ende des ersten Tones 0,2, den Anfang des zweiten Tones 0,042 Sekunden vor Schluss der F-Schwankung erscheinen.

Zusammenfassung.

1. Jeder der beiden normalen Herztöne besteht aus drei Abschnitten: dem mechanischen Vorsegment, dem akustischen Hauptsegment und dem mechanischen Nachsegment.
2. Der erste Ton hat im Mittel 15, der zweite Ton 11 Zackenschenkel.
3. Der erste Ton dauert im Mittel 0,16 Sekunden, der zweite Ton 0,10 Sekunden.
4. Die Schwingungsfrequenz des ersten Tones beträgt im Mittel 47, die des zweiten Tones 55 Oszillationen pro Sekunde.
5. Die mittlere Gesamtamplitude des ersten Tones verhält sich zu der des zweiten Tones wie 100 : 77.
6. Verhalten der Töne zum Elektrokardiogramm:





a) Das Vorsegment des ersten Tones beginnt 0,03125 Sekunden nach Einsetzen der J-Zacke.
b) Das Hauptsegment des ersten Tones beginnt 0,017 Sekunden nach Beginn des absteigenden Schenkels der J-Zacke.
c) Das Nachsegment des ersten Tones schliesst 0,125 Sekunden vor Ende der F-Schwankung.
d) Vom Hauptsegment fallen 0,025 Sekunden auf die Anspannungszeit.
e) Der zweite Ton beginnt 0,035—0,04 Sekunden nach Schluss der F-Schwankung.



XVII.

Aus der II. inneren Abteilung des Auguste-Viktoria-Krankenhauses zu Berlin-Schöneberg (dirigierender Arzt: Prof. Dr. Glaser).

Akute gelbe Leberatrophie im Kindesalter.

Von

Hans Müller,

Assistenzarzt am Auguste-Viktoria-Krankenhaus zu Berlin-Schöneberg.

Die akute gelbe Leberatrophie galt bisher als eine äusserst seltene Erkrankung. Erfahrene Kliniker betonten immer wieder das seltene Vorkommen; so berichtet z. B. Ewald, sie in 15 Jahren nicht ein einziges Mal gesehen zu haben. Andererseits glaubte schon Arnold ein epidemisches Auftreten beobachtet zu haben.

Im Kriege ist nun wiederholt darauf aufmerksam gemacht worden, dass die akute gelbe Leberatrophie anscheinend nicht mehr so selten sei, ja einzelne Autoren berichten sogar von einem gehäuften Auftreten. So haben zunächst Benda und Hart auf „eine merkwürdige Häufung der an sich doch recht seltenen akuten gelben Leberatrophie" hingewiesen.

Hart schreibt: „Ich glaube nicht, dass es sich um eine rein zufällige Häufung der akuten gelben Leberatrophie handelt. Ebenso erwähnt Bendig eine Aeusserung von Schreiber (Magdeburg) in diesem Sinne. In letzter Zeit hat besonders Umber auf das gehäufte Auftreten der in Frage stehenden Krankheiten hingewiesen. So erwähnt er, dass er die akute gelbe Leberatrophie während seiner Tätigkeit in Hamburg 4 mal in 8 Jahren beobachten konnte, in Berlin jedoch 10 mal in 8 Jahren, davon 7 Fälle im letzten Jahre und wiederum 4 Fälle hiervon in den letzten 5 Wochen. Auch v. Hansemann schloss sich diesen Ausführungen an. Diese sehr bemerkenswerte Häufung der akuten gelben Leberatrophie betrifft aber fast ausschliesslich Erwachsene, bei Kindern ist sie auch heute noch sehr selten. Noch Frerichs, ein so genauer Kenner dieser Krankheit, schrieb: „es werden auch Fälle von akuter Leberatrophie aus dem Kindesalter berichtet, jedoch kenne ich keine Beobachtung, welche genügend detailliert wäre, um hier Platz zu finden."

Thierfelder führt unter 143 aus der Literatur gesammelten Fällen 12 (4 weibliche und 8 männliche) im Alter unter 14 Jahren an. Hierzu schreibt Birch-Hirschfeld: „es ist hierbei auffallend, dass die Mehrzahl dieser Fälle (8) das frühe Kindesalter bis zum 5. Lebensalter betrifft"; von den 12 Fällen lehnt er aber noch einige als nicht sicher begründet ab.

Henoch beobachtete 3 derartige Erkrankungen, von denen indes 1 nur zur Sektion kam. Heubner sah während seiner langen Tätigkeit als Kliniker nur einen derartigen Fall. Umber erwähnt über das Vorkommen dieser Krankheit im Kindesalter nichts.



Insgesamt sind in der Literatur 69 Fälle von akuter gelber Leberatrophie im Kindesalter bis zu 14 Jahren niedergelegt, bei denen die Diagnose durch die Autopsie erhärtet ist.

Auf die einzelnen Altersklassen verteilen sich die Fälle folgendermassen:

(Diese Tabelle ist unter Mitbenutzung von Wegerle und Friedländer aufgestellt.)

Nummer	Autor	Alter	Knabe	Mädchen	Geschl. n. angegeben	Aetiologie
1	Aufrecht, erwähnt bei Wegerle	Neugeb.	—	—	1	Sklerema (bei Birch-Hirschfeld nicht erwähnt).
2	Hecker, erw. b. Friedländer	„	—	1	—	Septischer Ikterus (bei Birch-Hirschfeld abgelehnt).
3	Politzer, erw. b. Wegerle	1 Monat	—	1	—	Soor, Gelbsucht, blut. Erbrechen = a. g. Atrophie d. link. Lappens, wie oben abgel.
4	Henkelom, erwähnt bei Wegerle	3 Monate	—	—	1	Gastritis mycotica.
5	Mann, erw. b. Wegerle	3 „	1	—	—	?
6	Politzer, erw. b. Wegerle	4 „	—	1	—	Gastroenterokatarrh.
7	Brandenberg, erwähnt bei Wegerle	4 „	—	—	1	Aetiologie dunkel.
8	do.	6 „	—	—	1	(Aetiologie dunkel.)
9	Senator, erw. b. Wegerle	8 „	—	—	1	5 Wochen vorher Fall auf den Kopf.
10	Guilini, erw. b. Wegerle (Dr. Völkl)	1 Jahr	1	—	1	Phlegmone?
11	Carpenter, erwähnt bei Friedländer	1 „	—	1	—	?
12	Greves, erw. b. Wegerle	$1^3/_4$ Jahre	—	—	1	1. Anfall: Weihnachten m. Gelbsucht. 2. Februar m. Fieber, im März Aufnahme. †
13	Wiederhöfer, erwähnt bei Wegerle	$1^3/_4$ „	—	1	—	Angeblich gesund gewesen.
14	Goodhort, erwähnt bei Wegerle	$2^1/_4$ „	1	—	—	Seit einem Monat Ikterus mit entfärbten Stühlen.
15	Rehn-Perls, erwähnt b. Wegerle	$2^1/_4$ „	1	—	—	Periodisch nässendes Ekzem. Häufige Diarrhoen, Impetigo, Ekzem.
16	Schmidt v. Stark, erwähnt bei Wegerle	$2^1/_4$ „	1	—	—	Veranlassung unbekannt.
17	Hilton-Fagge, erwähnt bei Wegerle	$2^1/_2$ „	—	—	1	?
18	Poddey, erw. b. Wegerle	$2^1/_2$ „	—	1	—	Rachitis, Bronchialkatarrh, pathol.-anatom. Enteritis, Milztumor.
19	Curschmann	$2^1/_2$ „	1	—	—	Unfall.
20	Volhard, erwähnt bei Friedländer	3 „	—	—	1	Unbekannt.
21	Bonnomme	3 „	—	—	1	Nach Influenza. In Leber Influenzabazillen gefunden.
22	Friedländer	3 „	—	1	—	Unbekannt.
23	Kaufmann	3 „	1	—	—	?
24	Brunton, erwähnt bei Friedländer	$3^1/_2$ „	1	—	—	?
25	Löschner, erwähnt bei Wegerle	$3^1/_2$ „	1	—	—	?
26	Todt, erw. b. Wegerle	—	—	1	—	Nach Schreck. Sektion ergab Magen- und Darmkatarrh.
27	Heubner	$3^1/_2$ „	—	1	—	Nach Schreck erkrankt.
28	Bonnomme	4 „	—	—	1	Nach Influenza (wie bei Fall 21).
29	Guilini, erw. b. Wegerle	4 „	1	—	—	Durchfall, Magen-Darmkatarrh. Sepsis?



Nummer	Autor	Alter	Knabe	Mädchen	Geschl. n. angegeben	Aetiologie
30	Lanz, erw. b. Wegerle	4 Jahre	1	—	—	Ungeklärt.
31	Mettenheimer, erwähnt bei Wegerle	4 „ 4 „	1	—	—	?
32	Monti, erw. b. Wegerle		1	—	—	Hämorrh. Diathese. Anämie, Purpura simpl.
33	Rogers, erw. b. Friedländer	4 „	1	—	—	?
34	Parkinson, erwähnt bei Friedländer	4 „	1	—	—	?
35	Wenthworth, erwähnt b. bei Friedländer	4 „	1	—	—	?
36	Wegerle	4 „	1	—	—	Perikarditische Pseudoleberzirrhose (Pick). Tuberkulöse Drüsen an der Porta hepatis. Meningitis tuberculosa, Nephritis.
37	Friedländer	4 „	—	1	—	Aetiologie ungeklärt.
38	Götz	4 „	—	1	—	Kachexie nach Masern.
39	Tuckwell	$4^5/_6$ „	1	—	—	Erkrankte kurz zuvor m. dyspep. Beschwerd.
40	Klopstock	5 „	—	1	—	Produkt. interstit. Pneumonie. Lues cong.?
41	Rinsema, erwähnt bei Wegerle	5 „	—	1	—	?
42	Philipps, erwähnt bei Friedländer	5 „	—	1	—	Ungeklärt.
43	Babes, erw. b. Wegerle	6 „	1	—	—	Streptokokkeninfektion?
44	Harbitz, erw. b. Wegerle	6 „	1	—	—	Nach Angina. In Leber Streptokokken gef.
45	West, erw. b. Wegerle	6 „	1	—	—	Aus Drogistenladen Unbekanntes gegessen.
46	Fraser	6 „	1	—	—	Zweimal Pneumonie gehabt.
47	Grawitz	6 „	—	1	—	Verdacht der Phosphorintoxikation?
48	Merkel, erw. b. Wegerle	$6^1/_3$ „	1	—	—	Nach Genuss zweier unreifer Aepfel. Lues congenita?
49	Venn, erw. b. Wegerle	7 „	—	1	—	?
50	Griffith, erwähnt bei Friedländer	7 „	1	—	—	?
51	Wegerle	$7^1/_2$ „	—	1	—	Im Anschluss an infekt. Ikterus entstand.
52	Drennau, erwähnt bei Friedländer	8 „	1	—	—	?
53	Meyer	8 „	1	—	—	Nach Grippe-Pneumonie.
54	Tileston, erwähnt bei Wegerle	9 „	1	—	—	Nach sympath. Ophthalmie.
55	Jakobson, erwähnt bei Wegerle	10 „	1	—	—	Diff. Perienzephalitis und disseminierte Hirnsklerose bei Lues congenita.
56	Duckworth	10 „	—	1	—	Ikterus hat 20 Tage bestanden.
57	Rosenhein, erwähnt bei Wegerle	10 „	1	—	—	?
58	Steiner, erw. b. Wegerle	10 „	1	—	—	Schwächlich, rachitisch missgestaltet.
59	Umber	10 „	—	—	1	?
60	Wegerle	10 „	1	—	—	Nach Appendizitis (Perforation) diff. Peritonitis, Mischinfekt., Streptokokk., B. coli.
61	Dinkler, erwähnt bei Friedländer	12 „	—	1	—	?
62	Foltanek, erwähnt bei Friedländer	12 „	1	—	—	?
63	Bjelin, erw. b. Friedländer	13 „	—	—	1	?
64	Clements	13 „	—	1	—	Unmittelbar nach Schreck erkrankt.
65	Stoos	Alter unbekannt	—	—	1	?
66	Henoch			1	—	?
67	Henoch	do.	—	1	—	?
68	Henoch			1	—	?
69	Henkelom, erwähnt bei Wegerle	do.	—	1	—	?

Bei dieser doch gewiss relativen Seltenheit der Erkrankung im Kindesalter verlohnt es sich wohl, über einen solchen Fall zu berichten, der auf der II. inneren Abteilung des Auguste Viktoria-Krankenhauses in Schöneberg zur Beobachtung kam und durch die pathologisch-anatomische Untersuchung als subakute gelbe Leberatrophie erhärtet wurde:

Anamnese (vom Vater mitgeteilt): Patientin Käthe D., 8 Jahre alt, wurde am 20. 7. 1919 von ihrem Onkel in bewusstlosem Zustande auf die Kinderstation gebracht. Sie ist Zwillingskind; der andere Zwilling ist mit $4^1/_2$ Monaten in utero abgestorben. Geburtsverlauf ohne Besonderheiten. Das Kind war bei der Geburt normal; es machte Röteln, Masern und Diphtherie durch und hat früher häufig erbrochen. Der Vater führt diese Erscheinung auf Ueberfütterung zurück, da Nahrungsbeschränkung stets Besserung brachte. Die Entwicklung des Kindes war normal. Das Kind lernte rechtzeitig gehen und sprechen; in der Schule blieb es etwas zurück, das Lernen fiel ihm schwer. Es war nervös veranlagt, sehr reizbar; Pat. ist mit 6 Jahren in die Schule gekommen. Am 18. 1. 1919 fiel das Kind angeblich beim Klettern vom Stuhl auf die scharfe Kante des Stuhlsitzes und verletzte sich an der Scheide. Am anderen Tage konnte es schwer Urin lassen und wurde in die Hautklinik in Jena eingeliefert. Es wurde hier „gedehnt" und blieb dort bis Ende Juni. Von Mitte März bis zur Entlassung wurde es mit Bogenlicht bestrahlt, einen Tag um den anderen, da „die Lunge nicht ganz in Ordnung sei".

Aus der Krankengeschichte der Hautklinik Jena, die mir in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt wurde, geht hervor, dass das Kind am 18. 1. 1919 aufgenommen wurde. Seit ungefähr 4 Wochen bestehen (nach Angabe der Mutter) Ausfluss und Brennen beim Urinlassen. Die Mutter ist wegen Gonorrhoe gleichzeitig in Behandlung, der Vater hat vor einigen Monaten Tripper gehabt. Die Mutter wurde wegen hochgradiger Anämie auf die medizinische Klinik (Prof. Stintzing) verlegt, wo perniziöse Anämie festgestellt wurde. Dort Exitus letalis im April 1919. — Geschwister: 1. Ein Bruder 12jährig gestorben im März 1919 an Gehirnhaut- und Bauchfellentzündung; 2. ein Bruder, 10jährig, angeblich gesund bis auf „Blasenschwäche"; 3. Zwillinge: a) Käthe, b) abgestorbene Frucht; 4. eine künstliche Unterbrechung der Schwangerschaft (Dr. Busse, Jena) wegen hochgradiger Schwäche der Mutter.

Aus dem Befund der Hautklinik Jena geht hervor, dass Pat. ein „für ihr Alter zartes Kind mit sehr blasser Gesichts- und Hautfarbe" sei.

Lunge: Normaler Klopfschall, gut verschiebliche Grenzen, Atmungsgeräusch vesikulär. Links hinten unten Giemen. Herz und Abdomen o. B.

Genitalien: Umgebung geschwollen und gerötet, Scheideneingang durch Eiter verklebt, Harnröhre ohne Sekretion. Im mikroskopischen Präparat wurden in der Harnröhre und Vagina Gonokokken nachgewiesen. Die Behandlung bestand in örtlichen Spülungen mit Heydisan, Albargin, Novargan, Argentamin. Intravenöse Kollargolinjektionen (insgesamt 33 ccm 2proz. Kollargol = 0,66 g Kollargol) und 10 ccm 5proz. Kollargol per Klysma. Während der Behandlung mit Heydisan stossen sich dicke Membranen aus der Scheide und kleinere aus der Harnröhre ab.

Vom 2. 4. bis 14. 6. 26 Bestrahlungen mit Bogenlicht „zur Beeinflussung des Allgemeinzustandes", insgesamt $57^1/_2$ Stunde.

Am 25. 6. zur Provokation 25 Millionen Keime Gonargin injiziert. Entlassungsbefund: Keine Sekretion mehr. Wohlbefinden. Sehr blasses Aussehen, innere Organe o. B. Im letzten Vaginalpräparat vom 30. 6. werden nach der Entlassung noch Gonokokken nachgewiesen. — Am 23. 6. wurde Pat. in der Universitäts-Ohrenklinik untersucht. Befund: Furunkulose des äusseren Gehörganges und Residuen eines alten Mittelohrkatarrhs (gez. Dr. Runge).

Nach Angabe des Vaters ist die Pat. entlassen worden mit der Bemerkung, dass sie vollständig gesund sei. Sie reiste dann mit dem Vater nach Leipzig und hat hier



am 9. 7. abends gebrochen, nachdem sie bei einer Tante sehr viel süsse Speisen gegessen hatte. Danach trat wieder Wohlbefinden ein.

Am 10. 7. abends traten Blutungen aus der rechten Nasenöffnung und dem Munde auf, auch klagte das Kind nachts über „Kratzen in der Brust". Diese Beschwerden gingen bald völlig vorüber, nur klagte das Kind seitdem über ein Druckgefühl im Kopfe. Am 11. 7. blieb es deswegen im Bett und stand nur zu den Mahlzeiten auf.

Am 12. 7. machte es in vergnügter Stimmung eine Hochzeit mit (der Vater heiratete zum zweitenmal), fühlte sich ganz wohl und ging um 12 Uhr abends zu Bett.

Am 13. 7. morgens bemerkte die Grossmutter, dass das Kind gelb wurde, zuerst an den Augen. Dem Vater fiel das nicht zu sehr auf, da das Kind stets sehr blass gewesen sei. Irgendwelche Beschwerden bestanden nicht. Es ass und trank mit Wohlbehagen. Die Gelbsucht nahm in den nächten Tagen zu und erstreckte sich bald über den ganzen Körper. Ohne grössere Störung entwickelte sich dieser Zustand bis zum 19. 7. Der Grossmutter fiel an diesem Tage auf, dass das sonst muntere Kind nach dem Mittagessen müde und schläfrig wurde. Es legte den Kopf auf den Tisch, auf beide Arme gestützt. Die Grossmutter bettete ihr Enkelkind darauf auf das Sofa. Nach einiger Zeit wollte sie das Kind wecken, um mit ihm einen Spaziergang zu machen. Das Kind stiess aber die Grossmutter von sich und war mürrisch, obwohl es sonst sehr artig und folgsam gewesen war. Das Kind zeigte hastige Bewegungen und grosse Unruhe. Es wurde nun zu Bett gebracht und die Grossmutter schloss aus dem ganzen Verhalten, dass das Kind „nicht mehr bei Sinnen" sei. Es versuchte dauernd sich die Aermel der Nachtjacke hochzustreifen und stiess laute, schrille Schreie aus. Ein Arzt wurde gerufen, der gegen Abend kam und feststellte, dass die Pupillen nicht mehr auf Lichteinfall reagierten. Dazu traten Krämpfe tonisch-klonischer Art auf. Der Arzt erklärte, dass das Kind leberkrank sei. In der Nacht traten nun fürchterliche Krämpfe auf, dazwischen schrie und tobte das Kind, so dass die Nachbaren herbeieilten, und wollte fortwährend aus dem Bett. Es bekam einen Einlauf, darauf erfolgte geringe Menge grünlichen Stuhls. Am Morgen des 20. 7. kam der Arzt wieder, der Bromtabletten verschrieb. Danach wurde das Kind ruhiger, doch bestanden die Zuckungen weiter und das Kind begann mit den Zähnen zu knirschen. Vom Mittag ab wurde es bewusstlos. Der Arzt riet Krankenhausaufnahme und gegen 6 Uhr abends kommt das Kind auf die Station.

Befund (20. 7.): 8jähriges Kind in ziemlich gutem Ernährungszustande. Tiefes Koma. Haut und sichtbare Schleimhäute, sowie die Skleren stark ikterisch verfärbt. Keine sichtbaren Schleimhautblutungen. Keine Nackensteifigkeit. Pupillen mittelweit, reagieren nicht auf Lichteinfall. Kein Kernig.

Lungen: Voller Schall, einzelne brummende Geräusche, sonst überall Vesikuläratmen.

Herz: Keine nachweisbare Verbreiterung, hauchendes systolisches Geräusch über Mitralis und Spitze hörbar. Sonst Töne rein, Aktion regelmässig, Puls schlecht gefüllt, 88 Schläge in der Minute.

Abdomen: Ueberall weich, Leber, Milz nicht fühlbar. Leberdämpfung: Oberer Rand: 6. Interkostalraum. Unterer Rand erreicht nicht ganz den unteren Rippenbogenrand. Tympanitischer Schall im Epigastrium.

Reflexe: Patellarreflex positiv, beiderseits gleich. Babinski positiv, Fussklonus positiv.

Urin: Reaktion alkalisch, kein Eiweiss, kein Zucker, spezifisches Gewicht 1017. Bilirubin ++, Urobilin ++. Im Sediment Epithelien, Leukozyten, hyaline und granulierte Zylinder, zum Teil mit Fetttröpfchen. Kein Leuzin und Tyrosin.

Diagnose: Verdacht auf akute gelbe Leberatrophie.

Therapie: Kampferöl, physiol. Kochsalzinjektionen, Eisblase auf den Kopf.

9 Uhr abends: Das Kind erbricht häufiger blutig gefärbte, bei Licht fast schwärzlich aussehende Massen. Dazu treten Blutungen aus Nase und Scheide. In



der Nacht fast dauernde Blutungen aus Mund und Nase, Zähneknirschen, allgemeine tonisch-klonische Krämpfe; Augenlider halb geschlossen, Pupillen gleich weit, Bulbi werden abwechselnd nach rechts und links gedreht, dabei bleibt der rechte Bulbus zurück und geht nicht in Endstellung. Auf Einlauf erfolgt dunkel gefärbter Stuhl.

Am 21. 7., morgens 7 Uhr, erfolgt Exitus letalis. Um 10 Uhr findet bereits Autopsie statt.

Obduktionsprotokoll: Weibliche kindliche Leiche in gutem Ernährungszustande. Grösse 121 cm. Von zitronengelber Hautfarbe. Körperwärme noch nicht gewichen, noch keine Totenstarre. Zwerchfellstand rechts 4. Zwischenrippenraum, links 4. Rippe.

Halsorgane. Alle Organe sind intensiv gelb gefärbt, zeigen aber im übrigen nichts besonderes. Thymus blassgraurot.

Brustorgane: Herzbeutelblätter zart, von spiegelnder Innenfläche. Ein Kinderesslöffel klarer, tiefgelber Flüssigkeit im Herzbeutel. — Herz entspricht der Faust der Leiche an Grösse. Muskulatur von gelbbräunlicher Farbe. Klappen zart. Aorta elastisch. — Lungen: Beide Lungen nirgends verwachsen, Oberfläche glatt, spiegelnd, von blassgelb-rötlicher Farbe. Von der Schnittfläche entleert sich schon bei leichtem Druck viel schaumige Flüssigkeit.

Bauchorgane: Milz: Nicht vergrössert, glatt, von mittlerer Konsistenz. Auf der Schnittfläche deutliches Hervortreten der Malpighischen Körperchen in der braunroten, blutreichen Pulpa. — Leber: Sehr klein, scharfrandig mit runzlicher Oberfläche, neben glatten Oberflächenpartien von zäh-schlaffer Konsistenz. Auf der Schnittfläche zeigt sich ein sehr buntes Aussehen. Es wechseln festere, ockergelb gefärbte und unregelmässig verteilte Herde, welche, soweit sie an der Oberfläche liegen, den glatten Höckern und Partien entsprechen, mit eigentümlich schwammigen, teils dunkelroten, teils mehr grauroten Partien ab. Letztere besitzen stellenweise grosse Ausdehnung und nehmen den linken Lappen so gut wie vollständig ein. — Gallenblase enthält etwas dickflüssige, dunkelolivgrüne Galle. — Pankreas von guter Konsistenz mit deutlicher Läppchenzeichnung und gelblich-weisser Farbe der Schnittfläche. — Nieren von entsprechender Grösse und guter Konsistenz, leicht abziehbarer Kapsel und glatter Oberfläche. Die Farbe ist gelbbraun und die Zeichnung auf der Schnittfläche etwas verwaschen. Schleimhaut des Nierenbeckens gelblich-weiss, zart. — Magen und Darm zeigen ausser stärkerer Gelbfärbung nichts besonderes. — Blase und Genitalien o. B.

Gehirn ödematös. In den Ventrikeln reichlich gelblich-klare, seröse Flüssigkeit.

Anatomische Diagnose: Hepatitis parenchymatosa gravissima. Icterus gravis. Oedema pulmonum. Nephritis parenchymatosa icterica. Hydrocephalus internus.

Mikroskopischer Befund: Die mikroskopische Untersuchung der Milz zeigt starke Blutfülle des Gewebes, grosse und deutliche Malpighische Körperchen mit einzelnen Keimzentren und stellenweise eigentümlicher, nekrotisch hyaliner Umwandlung des Zentrums. — In den Nieren erscheint das Epithel aufgequollen, zum Teil kernlos und desquamiert; fädig geronnene Massen finden sich stellenweise im Lumen der gewundenen Harnkanälchen. Vereinzelt finden sich gallig gefärbte Schollen.

Mikroskopischer Befund der Leber: A. Schnitt aus den besser erhaltenen Partien. Das Lebergewebe ist in grösster Ausdehnung zugrunde gegangen. Man findet nur unregelmässig verstreut grössere und kleinere Herde von Leberzellen, die nirgends mehr eine Spur der ursprünglich typischen Anordnung erkennen lassen. Die Leberzellen färben sich teilweise gut und zeigen deutlichen Kern, andere wiederum haben eine gallige Farbe, hier und da sieht man zwischen den Leberzellen kleine Gallenthromben. Ueberall zwischen den Leberzellinseln, die vielfach aus nur ganz wenigen Zellen bestehen, breitet sich ein Gewebe aus, in dem man ausser einem feinen Retikulum, massenhaft Zellen allerverschiedensten Charakters und schwer bestimmbarer Natur



findet. Zum grössten Teil erinnern sie an junge Fibroblasten, daneben sind besonders Rundzellen vom Aussehen der Lymphozyten vorhanden. Viele der grossen protoplasmareichen Elemente zeigen sich mit Pigment beladen, das in der Hauptsache Blutpigment zu sein scheint. Es finden sich aber auch intensiv gallig verfärbte Zellen. Manche Partien lassen ausserdem einen wechselnd grossen Reichtum an roten Blutkörperchen erkennen, die so massenhaft vorhanden sein können, dass andere zellige Elemente ganz zurücktreten. Dieses schwammige Gewebe zeigt sich nun ausserdem durchsetzt von Inseln und Zügen, die durch ihren Reichtum an Gallengangskapillaren auffallen. Schon bei schwacher Vergrösserung erkennt man, dass sich dieser Reichtum an Gallengangskapillaren an Züge periportalen Gewebes anschliesst, das reich an Rundzellen vom Charakter der Lymphozyten ist, die sich auch über das periportale Gewebe hinaus in die nächste Umgebung ausbreiten.

B. Schnitt durch eine schwer veränderte Partie. Von Lebergewebe ist nichts mehr zu sehen. Ueberall findet sich ein feines, sich stellenweise verdichtendes und hyalines Aussehen annehmendes Fasernetzwerk, in dessen Maschen ausser spärlichen Rundzellen von Lymphozytencharakter vorwiegend grössere protoplasmareiche Elemente liegen, deren Leib vielfach mit altem Blutpigment vollgepfropft ist. Auch spärliche polynukleäre eosinophile Leukozyten sind nachweisbar, dagegen nirgends gut erhaltene rote Blutkörperchen. Inmitten dieses Gewebes sieht man überall die bereits erwähnten Inseln und Züge zahlreicher Gallengangskapillaren im Bereich periportaler Züge.

Nach diesem Befunde haben wir es somit mit einem Fall von subakuter gelber Leberatrophie zu tun, worauf die bereits erheblichen Wucherungserscheinungen an den Gallengangskapillaren und die Verdichtung des Bindegewebsfasernetzes hinweist. Da an den einzelnen Stellen sich Bilder verschiedenen Alters des Leberzellunterganges zeigen, so gewinnt man den Eindruck, als habe der Untergang des Lebergewebes schubweise stattgefunden.

Epikrise: Die klinische Diagnose akute gelbe Leberatrophie wurde gestellt aus dem Symptomenkomplex: tiefe Bewusstlosigkeit, hochgradiger Ikterus, verkleinerte Leberdämpfung, allgemeine Krämpfe und Blutungen aus den verschiedenen Körperöffnungen, trotz Fehlens von Leuzin und Tyrosin im Harn.

Das klinische Bild der Krankheit im Kindesalter unterscheidet sich nicht von dem der Erwachsenen. Auch in unserem Falle finden wir keine Abweichung von dem üblichen Verlauf.

Alle bei Kindern beobachteten Fälle endeten tödlich, worauf schon Götz hinwies. Er schreibt: „Auffallend ist, dass gerade die bei Kindern beobachteten Fälle sich durch raschen Verlauf auszeichnen. Meistens überleben die Kinder kaum den zweiten Tag nach Eintritt der schweren Erscheinung."

Die mikroskopische Untersuchung ergibt, dass es sich um die subakute Form der Leberatrophie handelt. Der Prozess ist ungefähr 14 Tage bis 3 Wochen alt. Dafür spricht die reichliche Bindegewebs- und Gallengangswucherung.

Während so die Klinik der akuten gelben Leberatrophie ein gut beobachtetes Krankheitsbild ergibt, ist die Aetiologie noch sehr umstritten. Die Krankheit tritt sowohl primär auf als auch sekundär im Anschluss an andere Erkrankungen. Das gibt ihr in ätiologischer Beziehung einen eigenartigen Charakter.

Uebereinstimmend wird heute angenommen, dass drei Faktoren hier eine Rolle spielen, durch deren Zusammenwirken der rapide Zerfall des Leberparenchyms bewerkstelligt wird. Diese drei Faktoren sind:



1. Infektion bezugsweise Intoxikation.
2. Disposition.
3. Autolytische Prozesse.

Nach Umber spielt der Infekt und zwar vor allem der Gallenwege eine dominierende Rolle.

Bekannt ist, dass eine Reihe von Infektionskrankheiten die akute gelbe Leberatrophie zur Folge haben können. Es sind zahlreiche Fälle veröffentlicht, in denen es im Anschluss an eine Infektionskrankheit zu einem rapiden Zerfall des Leberparenchyms kam. So vor allem nach Typhus abdominalis, Cholera, Erysipel, Osteomyelitis, Gelenkrheumatismus, eitrigen Entzündungen der Bauchorgane, Sepsis, Pneumonie und Tuberkulose. Genauere Literaturangaben sind bei Bange, Inaug.-Diss., Berlin 1914 und Wegerle (Frankf. Zeitschr. f. Path., 1914, Bd. 15) enthalten.

In neuerer Zeit ist vor allem von Hart auf die „Beziehungen des Icterus infectiosus (Weil'sche Krankheit) zur akuten gelben Leberatrophie und Leberzirrhose“ hingewiesen. Hart wirft hier die Frage auf, „ob nicht die Häufung der Fälle von akuter gelber Leberatrophie in engem Zusammenhang mit der im Felde vorkommenden ansteckenden Gelbsucht steht, ob es sich nicht um die Infektion mit dem spezifischen Erreger der letzteren handelt“.

Schon Benda drängte sich die Frage auf, ob es sich bei der akuten gelben Leberatrophie nicht um verschleppte Fälle der Weil'schen Krankheit gehandelt haben könne, und Pick glaubt anatomische Beziehungen zwischen beiden Affektionen gefunden zu haben. Hart kommt in Uebereinstimmung mit Benda zu der Annahme, dass „der Erreger der Weil'schen Krankheit gelegentlich auch zu der schweren Leberschädigung führen könne, die dann das Bild der akuten gelben Leberatrophie böte“. Er erwähnt auch, dass „sich gerade nach neueren Feststellungen ergeben habe, dass die beim Icterus infectiosus auftretenden Veränderungen keine ein für alle mal giltige Abtrennung vom Bilde der akuten gelben oder roten Leberatrophie gestatten, vor deren Verwechslung mit der Weil'schen Krankheit uns Beitzke nach seinen Untersuchungen in Zukunft für geschützt hielt“. Hart führt als Beweis dafür an den Fall W., der zuerst an infektiösem Ikterus erkrankte, zu dem eine Lazarettinfektion mit Ruhrbazillen hinzutrat; bei der Sektion wurde mikroskopisch akute gelbe Leberatrophie festgestellt. Er glaubt, „dass man an den innigen Zusammenhang der Leberveränderung mit der klinisch diagnostizierten und anatomisch erhärteten ansteckenden Gelbsucht nicht zweifeln kann“. Hart führt dann aber weiter aus: „Solange es nicht gelingt, am Krankenbette oder in den Leichenorganen bei der akuten gelben Leberatrophie den Erreger der Weil'schen Krankheit nachzuweisen, können wir den exakten Beweis für die ätiologische Einheit der Weil'schen Krankheit und mancher — keineswegs aller — Fälle von akuter gelber Leberatrophie nicht erbringen“. Auf diese Beziehungen weist in neuester Zeit eine Arbeit von Uhlenhuth und Zuelzer hin, die bei in Berlin gefangenen Ratten den Erreger der Weil'schen Krankheit mit Sicherheit nachweisen konnten. Sie glauben, dass die Weil'sche



Krankheit häufig nicht diagnostiziert, sondern „als Icterus catarrhalis oder Gelbsucht aus anderen Ursachen (z. B. akuter gelber Leberatrophie) angesehen wird, was, wenn sie sporadisch auftritt, nicht verwunderlich ist".

Weitz berichtet über den Ausgang einer Gonokokkensepsis in akute gelbe Leberatrophie.

Es handelt sich um einen 19jährigen Kaufmann, der 1910 4 Wochen wegen Trippers in Behandlung war und als geheilt entlassen wurde. Im nächsten Jahre akquirierte er von neuem eine Gonorrhoe, er behandelte sich zunächst selbst, ging dann aber zu einem Arzt in Behandlung. Nach einem reichlichen Alkoholgenuss erkrankte er an Gelbsucht und wurde in bewusstlosem Zustande ins Krankenhaus gebracht. Diagnose: Sepsis; im Blute wurde eine ungeheure Anzahl von Gonokokken gefunden.

Exitus letalis. Die Sektion ergab akute gelbe Leberatrophie ohne Regenerationszeichen.

Gonorrhoische Sepsis ist keine so ganz seltene Erkrankung. Zu schwereren Leberschädigungen kommt es aber im allgemeinen nicht. Unter Berücksichtigung der in der Literatur verstreuten Fälle kommt Weitz zu dem Schluss, dass es nicht unwahrscheinlich sei, dass die gonorrhoische Allgemeininfektion vielleicht doch nicht so ganz selten Leberschädigungen hervorrufen könne. Eine grosse Literatur ist entstanden über die Beziehung der Syphilis zur akuten gelben Leberatrophie. Während Thierfelder es für fraglich hielt, ob man der Syphilis bei der Häufigkeit ihres Vorkommens einen prädisponierenden Einfluss zuschreiben dürfe, wird ihr in neuerer Zeit übereinstimmend eine bedeutsame Rolle in der Aetiologie der akuten gelben Leberatrophie zugewiesen. Als erster erwähnte Oppolzer (zit. nach Michael) das Vorkommen der akuten gelben Leberatrophie im Verlauf der Lues. Dann hat namentlich Engel-Reimers auf diese Beziehungen im Sekundärstadium der Syphilis hingewiesen. (Ausführliche Literatur bei Bange.)

In letzter Zeit haben sich namentlich Ceelen und Westenhöfer in diesem Sinne geäussert. In allen Stadien der Syphilis kann es zum Ikterus kommen. Buschke (zit. nach Halbey) glaubt, die Ursache des syphilitischen Ikterus, bei dem in 10 pCt. der Fälle in der Folge eine akute gelbe Leberatrophie eintritt, in einer, durch die syphilitische Infektion bedingten toxischen parenchymatösen Hepatitis erblicken zu dürfen, „die alle Uebergänge von reinen funktionellen Leberzellenstörungen bis zur vollständigen Zerstörung der akuten gelben Leberatrophie aufweisen kann".

Während die erworbene Syphilis ätiologisch in reichlichem Masse beschuldigt wird, ist es sehr merkwürdig, dass die kongenitale Lues, die doch als Spirochätensepsis im wahrsten Sinne des Wortes aufzufassen ist, so selten als das auslösende Moment der akuten gelben Leberatrophie genannt wird.

Soweit ich die Literatur übersehe, sind erst 4 Fälle veröffentlicht, in denen der vermutliche Zusammenhang zwischen beiden erörtert wurde.

1. Jakobson, Ein Fall von diffuser Perienzephalitis und disseminierter Hirnsklerose bei einem 10jährigen Knaben mit kongenitaler Syphilis. Tod infolge akuter gelber Leberatrophie.



2. Reichman, Zur Aetiologie, Anatomie und Diagnose der akuten gelben Leberatrophie. (Es handelt sich hier um einen 17jährigen Mann mit beiderseitiger Keratitis parenchymatosa.)
3. Klopstock, Ueber eine eigentümliche Form totaler produktiver, interstitieller Pneumonie neben subakuter Leberatrophie im Kindesalter. (Hier handelt es sich um ein 10jähriges Mädchen. Klopstock hält die Beziehungen zwischen beiden Organerkrankungen nicht für erwiesen.)
4. M. de Jongh, Akute gele Leveratrophie an funtionelle Leverdiagnostik. (Der Vater des 22jährigen Mannes ist an Lues cerebri verstorben. Jongh hält kongenitale Lues für nicht ausgeschlossen.)

Wir ersehen, dass die Beziehungen zwischen der kongenitalen Lues und der akuten gelben Leberatrophie vorläufig noch wenig geklärt sind. Jedenfalls spielt sie gegenüber der akquirierten Syphilis gar keine Rolle.

Neben der Infektion kommen hauptsächlich Intoxikationen in Betracht, so vor allem in der Gravidität und im Puerperium. Hierdurch wurde früher das Dominieren des weiblichen Geschlechts sogar zu erklären versucht. Daneben kommt bekanntlich der akuten Phosphorvergiftung eine Hauptrolle zu, wenngleich Ries einen Zusammenhang mit der akuten gelben Leberatrophie nicht für erwiesen hielt.

In zahlreichen Fällen trat im Anschluss an Chloroformnarkosen das in Frage stehende Krankheitsbild auf (Gulecke u. a.). Potatorium, Chloral, Pilzgifte, unreifes Obst wurden angeschuldigt (weitere Literatur bei Umber im Mohr-Staehelin).

Chemisch-toxische Stoffe, wie Dinitrotoluol, Trinitrotuluol, Tetrachloräthan, die in Munitionsfabriken gebraucht werden, kommen hier weiter in Frage. So erwähnt Franz Müller eine Arbeit von Kölsch, der bei Arbeitern, die mit diesen Stoffen zu tun hatten, ebenfalls akute gelbe Leberatrophie beobachten konnte.

In neuerer Zeit ist auf das Salvarsan als auslösendes Moment hingewiesen, und die Erkrankung als Arsenintoxikation aufgefasst. Es lassen sich hier natürlich die einzelnen Faktoren, ob Syphilis- oder Salvarsanwirkung, nicht gegeneinander abgrenzen. Eine ausführliche Würdigung dieser strittigen Frage und Literatur findet sich bei Halbey.

Einen erwähnenswerten Fall veröffentlicht Stümpke über die Erkrankung eines 19 Jahre alten Mädchens, das mit einer sekundären unbehandelten Syphilis ins Krankenhaus kam. Bei der Aufnahme bestand Ikterus und Leberschwellung (Wassermann +++), die dann nach drei Dosen 0,3 Neosalvarsan später in die Leberatrophie überging.

Stümpke glaubt annehmen zu dürfen, dass das Salvarsan auf die schon bestehende Lebererkrankung (akute gelbe Leberatrophie?) zwar ungünstig eingewirkt hat, ohne jedoch der auslösende Faktor zu sein.

Schreiber-Magdeburg (zit. nach Bendig) glaubt ein anscheinend häufigeres Vorkommen als vor der Salvarsanära beobachtet zu haben, während Wechselmann (l. c.) den Zusammenhang mit Salvarsan für höchst zweifelhaft hält.

Müller und Silbergleit beobachteten vom Dezember 1917 bis März 1918 21 Fälle von schwerem Ikterus, der bei 13 Patienten in



akute gelbe Leberatrophie ausging. Davon hat Müller 11 behandelt, 5 starben, 6 wurden geheilt. Es waren alles Luetiker. Müller glaubt die Hauptursache in einem infektiösen Prozess sehen zu müssen. in einem Icterus infectiosus, aber anderer Art als der der Weil'schen Krankheit. Silbergleit und Föckler glauben aber, dies ablehnen zu müssen, da nach Aussetzen des Salvarsans kein Ikterus, keine akute gelbe Leberatrophie mehr auftrat. Auch die Annahme, dass bei unterernährten Syphilitikern das Salvarsan in sonst therapeutischen Dosen toxisch wirken könne, glauben sie ablehnen zu müssen, da in diesen Fällen bestimmt keine Unterernährung vorlag. Die Aetiologie dieser Fälle wird noch dadurch kompliziert, dass der 14. Fall einen Feldhilfsarzt betrifft, der sich bei der Sektion eines an der in Frage stehenden Krankheit verstorbenen Soldaten verletzte und im Anschluss daran an akuter gelber Leberatrophie zugrunde ging. Die Wassermann'sche Reaktion bei ihm war negativ. Zur Zeit der Erkrankungen herrschte in Ingolstadt eine Paratyphus B-Infektion. Die Krankheit war explosionsartig aufgetreten und beruhte auf Nahrungsmittelinfektion. Im Brückenkopflazarett ist aber kein Paratyphusfall aufgetreten. Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich in diesen Fällen doch wohl um eine Salvarsanschädigung. Zu erwähnen ist hier noch das Auftreten der Leberatrophie nach Ileus, chronischen Obstipationen und Darmgeschwüren, das sich wohl dadurch erklären lässt, dass hierbei im Darm entstehende Gifte — Ptomaine — resorbiert und durch die Pfortader der Leber zugeführt werden, die als Hauptfilter und Entgiftungsstation gilt.

Schon Lennhartz wies auf die in Frankreich beliebte Hypothese der alimentären Intoxikation hin und Kobert (zit. nach Lennhartz) vermutet eine Giftwirkung vom Darm aus durch Phosphorwasserstoff, der hier durch Bakterien aus phosphorsauren Salzen gebildet sei und wie Phosphor wirke.

Eine vom Darm ausgehende Infektion hält auch Hart für möglich. Er schreibt: „Ich glaube nicht, dass es sich um rein zufällige Häufung der akuten gelben Leberatrophie handelt . . ., denn namentlich wenn man die akute gelbe Leberatrophie auf eine alimentäre Intoxikation zurückführt, ist in dieser Zeit vielfach minderwertiger Konserven, Nahrungsmittelfälschungen usw. sehr wohl die Möglichkeit einer Häufung gegeben."

In neuester Zeit haben Umber und Versé auf die Häufung der Darmerkrankungen und Cholangitiden hingewiesen und dies als Ursache der Häufung von Leberatrophie bezeichnet. Primär sei die Gastroenteritis infolge der schlechten Ernährung. Dazu komme die Koliinfektion. Die Beteiligung der Gallengänge an dem Infekt sei durch die Leberkoliken erhärtet. Schon Naunyn meinte, dass die infektiöse Cholangitis eine sehr erhebliche Rolle in der Aetiologie der Leberatrophie spiele.

Auch Strauss gibt eine Häufung der Darminfektionen und Cholangitiden zu, wenngleich ihm eine Zunahme der akuten gelben Leberatrophie nicht aufgefallen ist. Durch den Infekt kommt es nun zur Bildung von Gallenthromben und damit zum Auftreten des Ikterus.

Die Infektion bzw. Intoxikation als solche genügt aber noch nicht, um den akuten Zerfall des Leberparenchyms zu erklären, denn sonst



müssten bei der enormen Verbreitung der Infektionskrankheiten derartige schwere Leberschädigungen häufiger auftreten.

Nach Umber müssen es „offenbar bestimmte Schädlichkeiten sein, welche eine besonders disponierte Leberzelle treffen, damit sich im Anschluss daran das in Rede stehende Krankheitsbild entwickeln kann". Also neben dem Infekt spielt die Disposition eine wichtige Rolle.

Schon Thierfelder erwähnt, dass in 7 Fällen die Erkrankten früher ein oder mehrere Male gelbsüchtig gewesen seien, wenngleich er die Annahme einer individuellen Disposition noch nicht für begründet hält. Bauer dagegen meint, dass „in der Leberpathologie Kombinationen mehrerer verschiedener ätiologischer Momente ganz besonders in Betracht zu kommen scheinen, wobei dann der konstitutionellen Disposition ein mehr oder minder hervorragender Anteil zufällt. Das gilt wohl auch für die akute gelbe Leberatrophie".

Lennhartz führt an, dass sich bei verschiedenen chronischen Erkrankungen der Leber, Gallengänge usw. so bei chronischen Gallensteinen, Leberzirrhose und Karzinom, Mastfettleber zuweilen ein der akuten gelben Leberatrophie ähnliches Krankheitsbild entwickeln kann.

Brakel glaubt, in der hungernden, d. h. des Glykogens beraubten Leberzelle den Grund für die Disposition zu sehen. Hierdurch komme es zu einem pathologischen Stoffwechsel. In diesem Sinne ist auch der Versuch Fischler's zu verwerten, der durch Anlegen einer Eck'schen Fistel schwere Leberdegenerationen beobachten konnte.

Offenbar muss also die Leberzelle besonders disponiert sein, damit sich im Anschluss an die oben geschilderten Ursachen das in Rede stehende Krankheitsbild entwickeln kann.

Wir werden also wohl nicht fehlgehen, wenn wir uns auf den Standpunkt stellen, dass die kindliche Leberzelle zur Entstehung der akuten gelben Leberatrophie nicht besonders disponiert ist. Das würde es wohl auch erklären, warum das jugendliche Alter in so auffälliger Weise verschont bleibt. Eine Reihe von Schädlichkeiten, denen der erwachsene Organismus ausgesetzt ist, fallen eben im kindlichen Alter fort.

Drittens ist der rapide Zerfall des Leberparenchyms nur zu erklären durch das Auftreten von autolytischen Prozessen. Autolyse wird beobachtet bei der Resorption des fibrinösen Exsudats bei krupöser Pneumonie. Pathologisch finden wir sie unter anderem bei der akuten Pankreatitis. Nach Hoppe-Seyler (zit. nach Wegerle) kommen folgende Fermente in Betracht:

1. Das in der Leber vorhandene autolytische Ferment.
2. Pankreasfermente, welche namentlich bei Nekroseherden im Pankreas in grösserer Menge in die Leber gelangen können.
3. Fermente, welche Stoffwechselprodukte von Bakterien darstellen und nun entweder in der Leber selbst entstehen oder an anderen Stellen des Körpers sich bilden und in die Leber verschleppt werden.

In diesem Sinne berichtet Salomon über einen ätiologisch sehr interessanten Fall, bei dem sich im Anschluss an eine Cholezystitis eine akute Pankreatitis entwickelte.

Es handelte sich um einen 51jährigen Mann, der 5 Tage vor der Aufnahme ins Schöneberger Krankenhaus mit einem heftigen Schmerzanfall in der Magengegend erkrankte. Da der Verdacht eines inkarzerierten Choledochussteines bestand, erfolgte Operation (Prof. Kausch). Man fand eine kleine weiche Leber mit harten Rändern. Das Pankreas war in der Kopfgegend hart und zeigte einige grauweisse Flecken, ebensolche Flecken fanden sich im Netz. Jetzt tauchte der Verdacht auf, es könne sich um eine akute gelbe Leberatrophie handeln. Der Tod erfolgte am 10. Krankheitstage. Pathologisch-anatomisch wurde der Verdacht bestätigt.

Salomon glaubt in seiner Epikrise, die Magenkrämpfe als Gallensteinanfälle deuten zu dürfen, „das beweist die abgelaufene Gallenblasenentzündung und der Befund an den grossen Gallengängen, als deren Reste Schrumpfungen, Wandverdickungen und Verwachsungen zurückgeglieben sind". Von hier aus ist der entzündliche Prozess auf das Pankreas übergegangen. Hier im Pankreas seien nun auf dem Boden der chronisch verlaufenen Prozesse durch bakterielle fermentative Wirkung die Fettgewebsnekrosen entstanden, die hierbei freigewordenen Fermente vermögen bei Resorptionen in die Blut- und Lymphbahnen allgemein toxisch zu wirken. Die Allgemeinintoxikation führt den schnellen Pankreastod herbei. Die Aetiologie dieses Falles spricht für die Auffassung Umber's, der dem Infekt der Gallengänge einen dominierenden Einfluss zuweist. Sie beweist „den engen Zusammenhang zwischen den einzelnen Organen, Darm, Leber, Pankreas".

Schon Guilini wies auf enge Beziehungen zwischen Pankreas und Leber hin und glaubte eine Erklärung dafür zu finden in der „Gemeinsamkeit der Ausführungsgänge von Leber und Pankreas in ihrem letzten Ende", die es „als möglich erscheinen lassen, dass bei Verschluss der gemeinsamen Mündung in den Darm das Pankreassekret in die Gallenwege gelangt und dass das Trypsin so seine verdauenden Wirkungen auf die Leberzellen entfalten kann in denjenigen Teilen der Drüse, wo es bis zu den Kapillaren vorgedrungen ist".

Geben nun die obigen Ausführungen für die meisten Fälle uns Aufschluss für die Entstehung der akuten gelben Leberatrophie, so bleiben immer noch eine Reihe von Fällen übrig, in denen die Anamnese uns keinen Anhaltspunkt für das Zustandekommen des schweren Krankheitsbildes gibt, oder man muss, wie bei anderen Krankheitsbildern, schädigende Einflüsse allgemeinerer Art herbeiholen, deren Einwirkung auf den akuten Parenchymzerfall nur schwer zu deuten ist, z. B. Kummer, Schreck usw. (Birch-Hirschfeld, Senator, Todt, Clemens). Auch das Trauma als auslösendes Moment wurde angeschuldigt, so glaubt Curschmann einen sich mehrfach wiederholenden Fall auf den Bauch bei einem 2jährigen Knaben als den einen Faktor in der Aetiologie ansehen zu müssen. Nach Ascarelli (zit. nach Curschmann) begünstige das Trauma die Infektion.

„Der Ausdruck Begünstigung der Infektion lässt aber darauf schliessen", so schreibt Curschmann, „dass Ascarelli ebenso wie ich das Trauma nicht als einzige, sondern als Teilursache ansieht." Alles in allem, die Aetiologie ist nicht einheitlich, und wir müssen in nicht wenigen Fällen gestehen, dass wir das Dunkel nicht zu lichten vermögen.



Wie haben wir uns nun in dem vorliegenden Falle die Entstehung der akuten gelben Leberatrophie zu erklären? In Betracht zu ziehen wäre zunächst der vom Vater geschilderte Fall auf die Stuhlkante. Wenn auch nicht ausdrücklich berichtet wird, dass das Kind auf die rechte Bauchseite gefallen ist, so wäre es doch immerhin denkbar, dass die Leber hierbei geschädigt wurde und somit zu weiteren Erkrankungen disponiert wurde, wenngleich zwischen dem Fall und der Erkrankung ein halbes Jahr verstrichen ist. Bemerkenswert ist ferner die Angabe, dass das Kind 4 Tage vor dem Auftreten des Ikterus nach reichlichem Genuss süsser Speisen erbrochen hatte. Wie schon erwähnt, wird in unserer Zeit den Magen-Darmerkrankungen eine erhöhte Bedeutung für das Zustandekommen der Infektion beigelegt. So wäre es hier denkbar, dass durch den Genuss nicht einwandfreier Speisen eine Schädigung des Darmtraktus eingetreten sei, wodurch sekundär durch Resorption schädlicher Stoffe aus dem Nahrungsmittel oder von den im Darm lebenden Bakterien der Infekt der Gallenwege erfolgte.

Die gonorrhoische Infektion, die etwa in Betracht gezogen werden konnte, ist in unserem Falle wohl als ätiologisches Moment auszuschliessen. Die in der Literatur beschriebenen Fälle waren vor allem durch die schwere gonorrhoische Allgemeininfektion gekennzeichnet.

Im vorliegenden Falle haben wir keinerlei Anhaltspunkte für das Bestehen einer gonorrhoischen Allgemeininfektion feststellen können.

Schliesslich wäre noch zu erwähnen, ob vielleicht eine kongenitale Lues in Betracht käme. Die Mutter des Kindes ist an perniziöser Anämie gestorben. Wir wissen, dass die perniziöse Anämie im Gefolge der Lues auftreten kann. Anhaltspunkte für eine kongenitale Lues waren in unserem Falle weiter nicht gegeben. Die Wassermann'sche Reaktion konnte leider bei dem Kinde nicht angestellt werden, weil das Kind nur eine Nacht im Krankenhause war. Aber, selbst angenommen, die Wassermann'sche Reaktion wäre positiv ausgefallen, hätten wir daraus in unserem Falle bestimmte Rückschlüsse auf das Vorhandensein einer kongenitalen oder später erworbenen Lues ziehen dürfen?

Man glaubte früher, dass bei jedem Ikterus die Wassermann'sche Reaktion positiv sein müsse; wie aber Friedländer ausführt, haben sich diese Angaben nicht bestätigt. Bei den Fällen, in denen die Syphilis eine Hauptrolle spielt, wäre jedenfalls ein positiver Ausfall der Wassermann'schen Reaktion zu vermuten. Auch in der Agone soll die Reaktion häufig positiv ausfallen.

Nach den Angaben von Rehden und Beckmann war die Reaktion bei 20 Fällen von syphilitischem Spätikterus vor den Kuren positiv, nach der Kur, während des Ikterus, in allen Fällen, mit einer Ausnahme, positiv.

Auch Müller gibt an, dass die Wassermann'sche Reaktion bei vielen Luetikern zuletzt negativ gewesen sei.

Friedländer führt zwei Fälle an, in denen die Blutuntersuchung der Patienten (Kinder) stark positiv ausfiel, während sie bei den Eltern negativ war und sich auch sonst keine Anhaltspunkte für kongenitale Lues vorfanden. Eine erworbene Syphilis war mit einer an Sicherheit



grenzenden Wahrscheinlichkeit auszuschliessen. Er bringt den positiven Ausfall in Zusammenhang mit dem massenhaften Uebertritt von Lipoidsubstanzen ins Blut bei der akuten gelben Leberatrophie und meint, „auf Grund unserer derzeitigen Anschauungen vom Wesen der Wassermann'schen Reaktion annehmen zu können, dass ein positiver Ausfall bei dieser Erkrankung sogar a priori zu erwarten sei", ohne dass Lues dabei zu bestehen brauche, und kommt zu dem Schluss: „Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass auch in unseren Fällen der positive Ausfall der Wassermann'schen Reaktion mindestens zum grossen Teil auf die Art der Erkrankung (d. h. akute gelbe Leberatrophie) zurückzuführen und nicht allein als die agonale Reaktion aufzufassen ist."

Unterziehen wir zum Schluss die Aetiologie der Erkrankungen im Kindesalter noch kurz einer kritischen Würdigung, so ergibt sich in der Hälfte der Fälle, dass eine Ursache für die Erkrankung überhaupt nicht angegeben werden kann.

Demnächst werden bakterielle Erkrankungen, insbesondere Infektionskrankheiten, angegeben (13 Fälle). Viermal wird Magen-Darmkatarrh erwähnt. Dreimal exsudative Diathese und Rachitis genannt, ebenso oft psychische Alterationen. Zweimal Unfall, unbekannte Intoxikationen und Lues congenita. Einmal rezidivierender Ikterus, hämorrhagische Diathese, Tuberkulose und Sklerem.

Auch hier sehen wir, dass die Aetiologie durchaus nicht einheitlich ist und in sehr vielen Fällen lässt sich das angegebene Agens nur sehr schwer mit dem Krankheitsbilde der akuten gelben Leberatrophie in ursächlichen Zusammenhang bringen. Auch in unserem Falle sind nur ganz lose Zusammenhänge zwischen den angeführten mutmasslichen ätiologischen Faktoren und der Krankheit zu konstruieren. Was letzten Endes als das auslösende Moment für die Entstehung des Leberzerfalls zu betrachten ist, vermag ich nicht zu erklären. Wie alle Fälle im Kindesalter, endete auch diese Erkrankung tödlich. Allgemein galt überhaupt diese Krankheit als hoffnungslos, und Fälle von angeblicher Heilung war man geneigt, als Fehldiagnose hinzustellen.

La mort sans phrase, wie Pel (zit. nach Umber) diese Krankheit nennt. Dementsprechend ist auch die Therapie eine rein symptomatische bisher gewesen.

In der letzten Zeit mehren sich nun die Fälle, die durch Probeexzision pathologisch-anatomisch erhärtet, zur Heilung gebracht sind. So z. B. ein Fall von Umber, ein Fall von Huber und Kausch.

Bei dem grossen Interesse, das diese Erkrankung in der medizinischen Literatur geniesst, ist zu hoffen, dass wir in Kürze weiter in das Dunkel der Aetiologie dieser Krankheit Licht bringen und damit einer rationellen Therapie die Bahn ebnen.

Literaturverzeichnis.

1) Arnold, ref. Virchow-Hirsch, Jahrbücher 1871/II. — 2) Bange, Beitrag zur Klinik der akuten gelben Leberatrophie unter Berücksichtigung der Fälle mit Aszites. Inaug.-Diss. Berlin 1914. — 3) Bauer, Die konstitutionelle Disposition zu inneren Erkrankungen. 1917. — 4) Beitzke, zit. nach Hart. — 5) Benda, zit. nach



Hart. — 6) Bendig, Akute gelbe Leberatrophie bei Syphilis. Münch. med. Wochenschrift. 1915. Nr. 34. — 7) Birch-Hirschfeld, in Gerhardt's Handb. der Kinderkrankh. — 8) Bonnomme, Ueber eine neue Lokalisation der Influenza. Zentralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anatomie. 1904. S. 680. — 9) Brakel, Die akute gelbe Leberatrophie im Anschluss an überstandene Chloroformnarkose. Volkmann's Samml. klin. Vorträge. 1915. Ref. Zentralbl. f. innere Med. 1913. Bd. 34. — 10) Buschke, zit. nach Halbey. — 11) Ceelen, Diskussion im Verein für innere Med. und Kinderheilkd., Berlin vom 24. 3. 19. — 12) Clements, Notes on a case of acute atrophia of the liver. Brit. med. journ. Ap. 1908. — 13) Curschmann, Akute gelbe Leberatrophie (nach Unfall?). Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 52. — 14) Duckworth and Legg, Notes of three cases of acute yellow atrophia of the liver. St. Bartol. Hosp. Rep. VII. p. 208. — 15) Engel-Reimers, Jahrbuch der Hamburger Staatskrankenanstalten. 1899. 1. Jahrg. — 16) Fischler, Ueber das Auftreten akuter schwerster Leberdegeneration an Tieren mit Eck'scher Fistel bei komplizierender Pankreas-Fettgewebsnekrose nebst Bemerkungen über die Beziehung zwischen Leber und Pankreas. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 100. — 17) Fraser, Subacute yellow atrophie of the liver. Amer. journ. of the med. sciences. Ref. Zentralblatt f. allg. Path. u. path. Anat. 1917. Bd. 28. — 18) Frerichs, Klinik d. Leberkrankheiten. — 19) Friedländer, Georg, Ueber akute gelbe Leberatrophie im Kindesalter und das Verhalten der Wassermann'schen Reaktion bei dieser Erkrankung. Inaug.-Diss. Breslau 1913. — 20) Götz, Ueber akute gelbe Leberatrophie und deren Vorkommen im Kindesalter. Inaug.-Diss. München 1899. — 21) Grawitz, Anleitung zum Selbststudium der pathol. Anat. (zit. nach Meyer). — 22) Guilini, Ueber akute gelbe Leberatrophia mit kasuistischen Beiträgen. Inaug.-Diss. München 1904. — 23) Gulecke, Akute Leberatrophie nach Chloroform. Arch. f. klin. Chir. 1907. Bd. 83. — 24) Halbey, Zur Klinik der akuten gelben Leberatrophie mit Berücksichtigung der Aetiologie. Med. Klinik. 1915. Nr. 21. — 25) v. Hansemann, in Diskussion in der Hufeland'schen Gesellschaft, Berlin vom 18. 12. 1919. — 26a) Hart, Kurze Bemerkung über die pathol. Anatomie der Weil'schen Krankheit. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 12. — 26b) Derselbe, Ueber die Beziehungen des Icterus infectiosus (Weil'sche Krankheit) zur akuten gelben Leberatrophie und Leberzirrhose. Münch. med. Wochenschr. 1917. Nr. 50. — 27) Henoch, Vorlesungen über Kinderkrankheiten. — 28) Heubner, Lehrbuch der Kinderheilkunde. — 29) Hoppe-Seyler (in Nothnagel, Spezielle Pathologie und Therapie), zit. nach Wegerle. — 30) Jakobson, bei Wegerle. — 31) de Jongh, Ref. in Schmidt's Jahrbüchern. 1916. II. 86. — 32) Kaufmann, Lehrbuch der spez. pathol. Anat. — 33) Klopstock, Virchow's Arch. Bd. 192. — 34) Kobert, zit. nach Lennhartz. — 35) Kölsch, zit. nach Müller. — 36) Lennhartz, In Pentzold-Stinzing, Handbuch der gesamten Therapie. — 37) Meyer, F. G., Ueber den Zusammenhang von Leberhyperplasie, Adenom und Primärkrebs mit Milztumor. Inaug.-Diss. Greifswald 1919. — 38) Michael, Der Icterus syphiliticus praecox unter besonderer Berücksichtigung der dabei auftretenden akuten gelben Leberatrophie. Arch. f. Derm. und Syph. 1914. Bd. 120. — 39) Müller, Franz, Verein f. innere Med. u. Kinderheilkd., Berlin vom 24. 3. 1919. — 40) Naunyn, zit. nach Umber. — 41) Oppolzer, zit. nach Michael. — 42) Pick, zit. nach Hart. — 43) Rehder und Beckmann, Ueber Spätikterus bei Lues nach Salvarsan- und Quecksilberkuren. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 84. — 44) Reichmann, Zur Aetiologie, Anatomie und Diagnose der akuten gelben Leberatrophie. Münch. med. Wochenschr. 1908. Nr. 18. — 45) Riess, in Eulenburg's Realenzyklopädie. — 46) Salomon, Zur Aetiologie der akuten gelben Leberatrophie. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 5. — 47) Schreiber, zit. nach Bendig. — 48) Silbergleit und Föckler, Ueber das Auftreten von Ikterus und akuter gelber Leberatrophie bei Syphilitikern im Anschluss an Neosalvarsanbehandlung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 88. H. 5 u. 6. — 49) Stoos, in Pfaundler



und Schlossmann, Handbuch der Kinderheilk. — 50) Strauss, Diskussion in der Hufeland'schen Gesellschaft, Berlin vom 18. 12. 1919. — 51) Stümpke, Zur Aetiologie der akuten gelben Leberatrophie (Lues, Salvarsan?). Med. Klinik. 1919. Nr. 38. — 52) Thierfelder, in Ziemssen's Handbuch der spez. Path. u. Ther. — 53) Todt, Akute gelbe Leberatrophie im kindlichen Alter. Inaug.-Diss. Berlin 1910. — 54) Tuckwell, On acute yellow atrophia of the liver in children. St. Bartol. Hosp. Rep. X. 39. — 55a) Umber, in Mohr-Staehelin: Handb. der inneren Med. — 55b) Derselbe, Zur Klinik der akuten bzw. subakuten gelben Leberatrophie. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 20. — 56) Umber und Versé, in der Hufeland'schen Gesellschaft, Berlin vom 18. 12. 1919. — 57) Uhlenhuth und Zuelzer, Ueber das Vorkommen des Erregers der ansteckenden Gelbsucht (Spirochaete icterogenes) bei freilebenden Berliner Ratten. Med. Klinik 1919. Nr. 51. — 58) Wechselmann, zit. nach Bendig. — 59) Wegerle, Subakute Leberatrophie mit knotiger Hyperplasie auf tuberkulöser Grundlage und über akute Leberatrophie im Kindesalter überhaupt. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 15. — 60) Weitz, Ein Fall von rapid verlaufender Gonokokkämie mit akuter Leberatrophie. Med. Klinik. 1912. Nr. 5. — 61) Westenhöfer, Diskussion im Verein f. innere Med. u. Kinderheilk., Berlin vom 24. 3. 1919.

XVIII.

Aus der psychiatrischen Universitätsklinik zu Jena
(Direktor: Prof. Dr. Berger).

Ueber intravenöse Injektionen hoher Dosen von Natrium nucleinicum beim Menschen.

Von

Dr. W. Jacobi,
Assistenzarzt.

(Mit 4 Kurven im Text.)

Die Tatsache, dass bei der progressiven Paralyse Remissionen im Zusammenhang mit fieberhaften Erkrankungen und im Anschluss an langdauernde profuse Eiterungen beobachtet werden, hatte seiner Zeit dazu geführt, der Nukleinsäure Eingang in die Behandlungsmethoden der progressiven Paralyse zu verschaffen. Durch Hyperleukozytose und Hyperthermie wollte man die Oxydationsvorgänge im Körper heben und auf diese Weise in diesem entstandene giftige Stoffwechselprodukte des Nervengewebes beseitigen. Die Lehre Metschnikoff's, dass den Leukozyten bei der Eliminierung toxischer Stoffe aus dem Körper eine grosse Bedeutung zukäme und dass das hyperleukozytäre Blut stark bakterizide Wirkung besässe, spielte bei diesen Erwägungen wohl eine ausschlaggebende Rolle.

Parlavecchio[1]) hatte dann darauf hingewiesen, dass die Nukleinsäure durch Steigerung der Abwehrkräfte des Organismus, d. h. durch Erhöhung des Alexin- und Opsoningehaltes und dadurch, dass sie dem Serum ein Agglutinationsvermögen verleiht, wirkt, und Tschernoruzki[2]) hatte festgestellt, dass Einführung dieses Stoffes in den Organismus einen deutlichen Einfluss auf seine fermentative Tätigkeit, besonders auf die des Gehirns, ausübt. Paoli und Calisti[3]) hatten unter Beweis gestellt, dass die Nukleinsäureinjektion wie eine Infektion wirkt, also Abwehrkräfte und Immunisierungsprozesse im Körper wachruft.

---

1) G. Parlavecchio, Ueber die immunisierende Wirkung der Nukleinsäure. Arch. f. klin. Chir. (Langenbeck). 1909. Bd. 90. S. 202.

2) N. Tschernoruzki, Ueber die Wirkung der Nukleinsäure auf die fermentativen Prozesse im tierischen Organismus. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 36. S. 363.

3) Erasmo de Paoli und Ant. Calisti, Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen über den Wert der Injektion des nukleinsauren Natriums bei der Prophylaxe der operativen Infektion des Peritoneums. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1912. Bd. 24. H. 2.



Donath, Fischer, Jurmann und Tsiminakis hatten über Erfolge der Nukleinsäuretherapie bei progressiver Paralyse berichtet, de Block, Hüssels, Jolovicz und Klieneberger über Misserfolge[1]).

Unangenehm bei der Nukleinsäuretherapie war die Erfahrungstatsache, dass die subkutanen Injektionen meist schmerzhaft empfunden wurden und häufig zu Infiltraten, ja sogar zu Abszessen führten. Ich überlegte, ob ich diese Missstände nicht durch intravenöse Darreichung des Mittels beheben konnte, wie sie z. B. von Buia bei der Nukleinsäurebehandlung der Paralysis agitans empfohlen war[2]). Dieser hatte alle Tage 0,02—0,5 g Natrium nucleinicum in 5—10proz. wässeriger Lösung teils subkutan, teils intravenös injiziert[3]). Massgebend für mein Vorgehen war die Fragestellung, ob ich bei intravenöser Applikation des Mittels voraussichtlich mit unangenehmen Zwischenfällen zu rechnen hatte.

Nach Tschernoruzki[4]) wurde hefenukleinsaures Natron Merck von Hunden bei langandauernder intravenöser Verabreichung grosser Dosen (bis 1,5 g auf 1 kg Körpergewicht) gut vertragen, und Ewald[5]), der Hunden in wenigen Tagen Abstand 4—5 g Hefenukleinsäure in 100—150 ccm Wasser gelöst intravenös beibrachte, sah keine stärkere toxische Wirkung. Zu bedenken war allerdings, dass der Hund ja ein ziemlich unempfindliches Tier ist, ein Tier, bei dem man z. B. auch mit den grössten Dosen sensibilisierender Substanzen bei der Reinjektion keinen anaphylaktischen Tod erzielen kann[6]). Anaphylaktische Vorgänge hatte ich m. E. bei dem von mir geplanten Vorgehen nicht zu befürchten, da Nukleinsäure, die ja aus Nukleoproteiden durch völlige Abspaltung der Eiweissstoffe entsteht, keine Eiweissreaktion gibt. So vermochten auch Abderhalden und Kashiwado[7]) mit den reinen Nukleinsäuren in keinem Fall Anaphylaxie zu erzeugen. Die bei der Spaltung entstehenden Nuklein- und Pyrimidinbasen konnten m. E. auch nicht zu unangenehmen Zwischenfällen führen, da diese Stoffe ja zu den normalerweise im Harn vorkommenden Stoffwechselprodukten gehören.

Für die intravenöse Einverleibung des Mittels entschloss ich mich nach theoretischer Ausschliessung schädlicher Nebenwirkungen hauptsächlich aus dem Grunde, weil Nukleinsäure nach den Beobachtungen Tschernoruzki's bei dieser Art der Darreichung die grösste Wirkung auf die fermentative Funktion des Organismus ausübt. Ausserdem lag

1) N. Schacherl, Zum gegenwärtigen Stand der Therapie der nervösen Spätlues. Jahrb. f. Psych. u. Neurol. 1918. Bd. 38. H. 2 u. 3.

2) Buia, Spitalul. 1914. No. 6. — Semaine méd. 1914. No. 13. p. 155.

3) Vgl. E. Merck's Jahresber. 1914. Jahrg. 28.

4) Vgl. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 36. S. 363.

5) G. Ewald, Ueber intravenöse Verabreichung von Nukleinsäure und ihren Abbauprodukten beim Hund. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. 1913. Bd. 12.

6) Vgl. „Die Anaphylaxie" von E. Friedberger in: Fortschritte d. deutschen Klinik, herausgegeben von Leyden u. Klemperer. 1911.

7) E. Abderhalden u. T. Kashiwado, Studien über die Kerne der Thymusdrüse und Anaphylaxieversuche mit Kernsubstanzen (Nukleoproteiden, Nukleinen und Nukleinsäuren). Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1912. Bd. 81. S. 285.



mir daran, festzustellen, ob vermittels der durch Nukleinsäure hervorgerufenen Hyperleukozytose ein Transport des vorher durch intramuskuläre Applikation im Körper deponierten Quecksilbers an den Ort der luetischen Schädigung bewerkstelligt werden könnte, und ob Neosalvarsan, auf der Höhe des Fiebers injiziert, im Liquor nachzuweisen sei. Es sei gleich vorausgenommen, dass es uns nicht gelang, Quecksilber, Arsen oder Jod, das wir in 50proz. Jodnatriumlösung mittels 20 cm-Spritze auf dem Gipfel des Temperaturanstieges in einzelnen Fällen einspritzten, in der Lumbalflüssigkeit festzustellen.

Ich injizierte die Nukleinsäure nach dem Prinzip der aktiven Immunisation in allmählich sich steigernden Dosen in etwa achttägigen Zwischenräumen. Als Anfangsdosis gab ich 1 g Natrium nucleinicum in 10proz. physiologischer Kochsalzlösung, als Höchstdosis einmal 3 g.

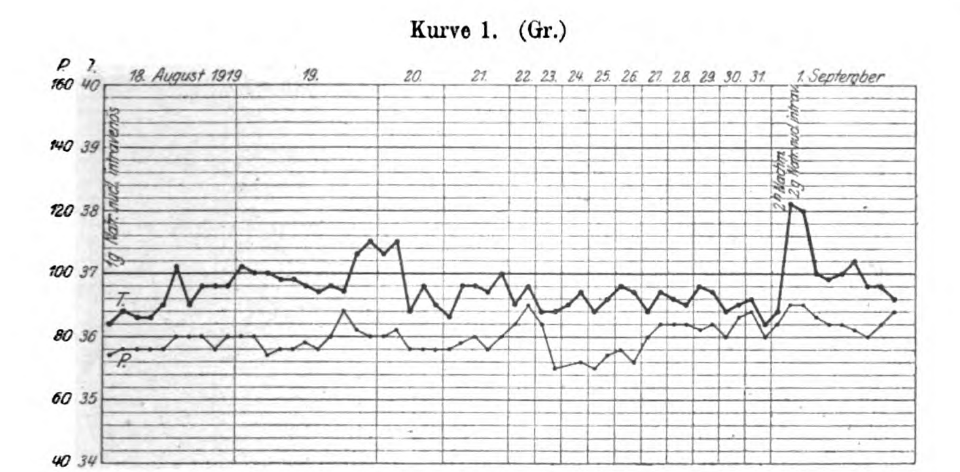
Aus den beigegebenen Kurven erhellt, wie verschieden die einzelnen Kranken reagierten. Bei sämtlichen vier Patientinnen handelte es sich um einwandfreie Fälle von Paralysis progressiva, nur unterschieden durch den Grad der Erkrankung. Gerade die beiden Kranken Gr. und Wi. (Kurve 1 und 2), die auf Nukleinsäureinjektionen so ausserordentlich schwach reagierten, unterschieden sich nach dieser Richtung. Die Erstere stellte einen ganz frischen Fall dar, der draussen im Leben durch urteilsschwache Eigentumsvergehen aufgefallen war und bei der Aufnahme keinerlei krankhaften Reflexbefund zeigte, bei der die Diagnose lediglich durch Blut- und Liquorbefund gesichert wurde. Anders die Patientin Wi., die ein trostloses Bild des Endzustandes der Erkrankung darbot, in ihrem Kastenbett in sich zusammengekrochen hockte, vollkommen vertiert war, Kot und Urin unter sich liess und damit schmierte. Fräulein Ab. (Kurve 3), eine klassisch euphorische Paralyse, war seit etwa einem Jahr psychisch aufgefallen, während Frau Se. (Kurve 4), eine 29jährige Kehrfrau, erst seit einem Monat eine Veränderung ihres Wesens geboten hatte.

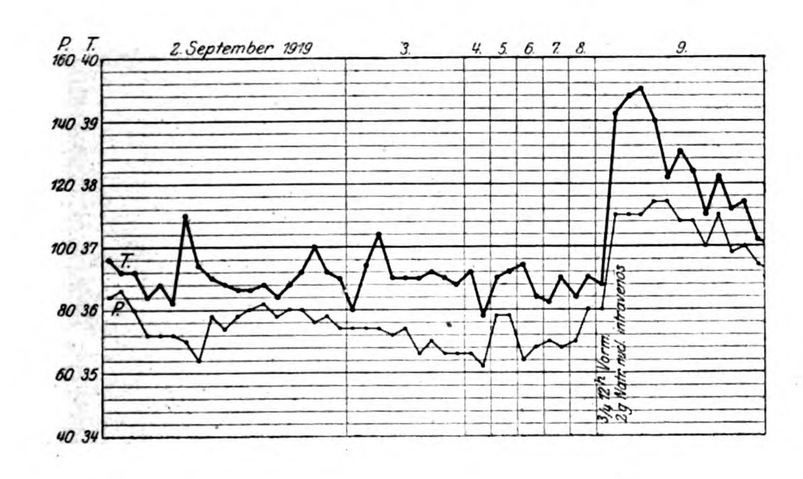
Die Kurven zeigen, wie bei intravenöser Einführung des Mittels teilweise ausserordentlich starke, oft tagelang anhaltende, in ihrer Höhe zuweilen stündlich lebhaft schwankende Fieberreaktionen hervorgerufen werden. Sie beweisen aber gleichzeitig, dass auch bei dieser Art der Darreichung eine Gewöhnung des Organismus an das Mittel eintritt[1]). Dies zeigt eine gewisse Beziehung des Mittels zu den immunisierenden eiweissartigen Substanzen, worauf u. a. schon Enge[2]) hingewiesen hatte. Eine Analogie der Wirkung des Mittels zur Infektion ergibt sich zudem m. E. auch aus der mit der Steigerung der Temperatur einhergehenden Hyperleukozytose, der Lebhaftigkeit fermentativer Prozesse und des Stoffwechsels. Die Leukozytenzahl nahm oft exquisit hohe Werte bis zu 72000 im Kubikmillimeter an und war auch in der zwischen den einzelnen Injektionen liegenden Spanne Zeit zur Norm erhöht. Auffallend war, dass unsere Kranken besonders heftige Reaktionen bei der Reinjektion des in seiner Dosis nicht gesteigerten Mittels in einer Zeit

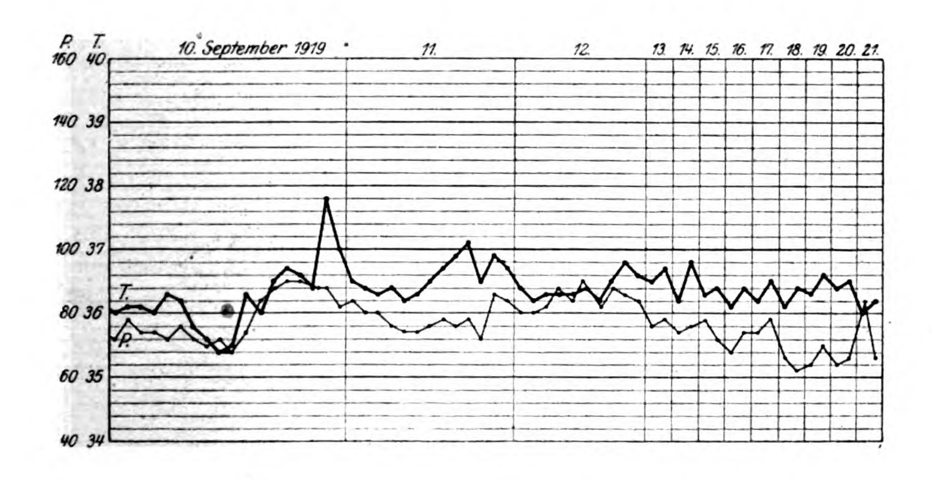
1) Vgl. J. Donath, Berl. klin. Wochenschr. 1910. S. 2343.
2) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1912. Bd. 4. H. 6.

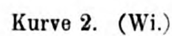


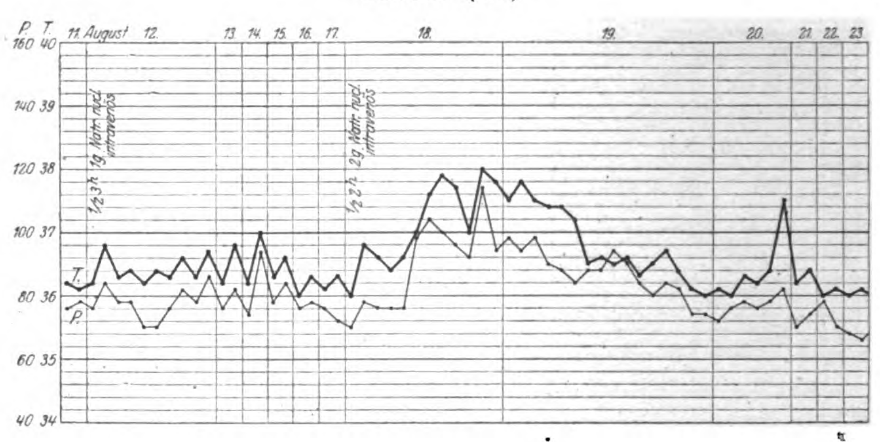
Kurve 1. (Gr.)

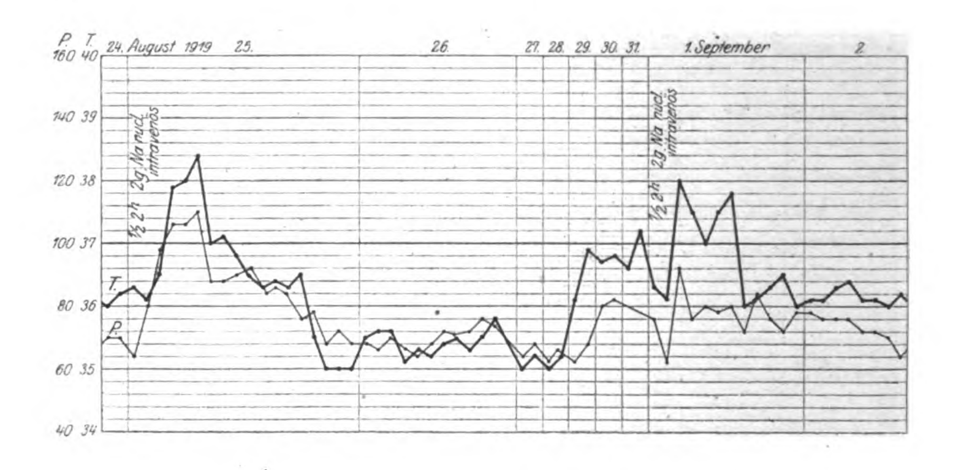

P. T.
160 40
140 39
120 38
100 37
80 36
60 35
40 34
18. August 1919
19.
20.
21.
22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31.
1. September
1g Natr. nucl. intravenös
2h Nachm.
2g Natr. nucl. intrav.
T.
P.

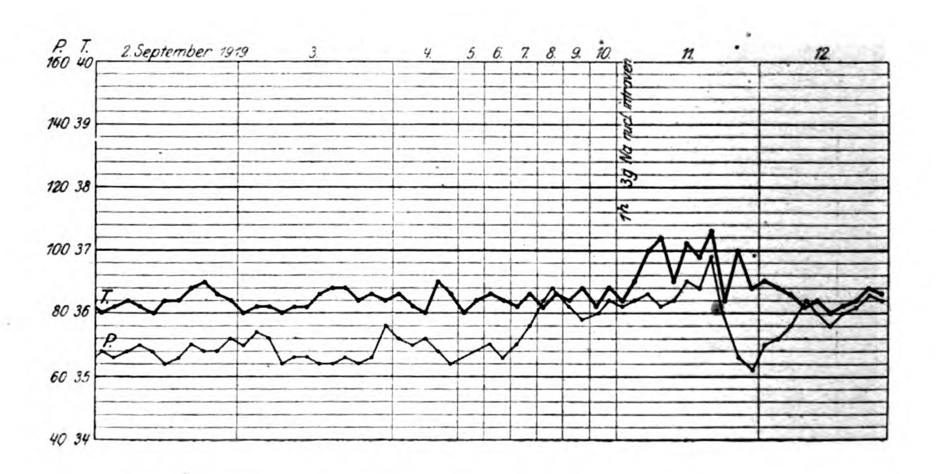

P. T.
160 40
140 39
120 38
100 37
80 36
60 35
40 34
2. September 1919
3.
4. 5. 6. 7. 8.
9.
T.
P.
3/4 12h Vorm.
2g Natr. nucl. intravenös


P. T.
160 40
140 39
120 38
100 37
80 36
60 35
40 34
10. September 1919
11.
12.
13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21.
T.
P.

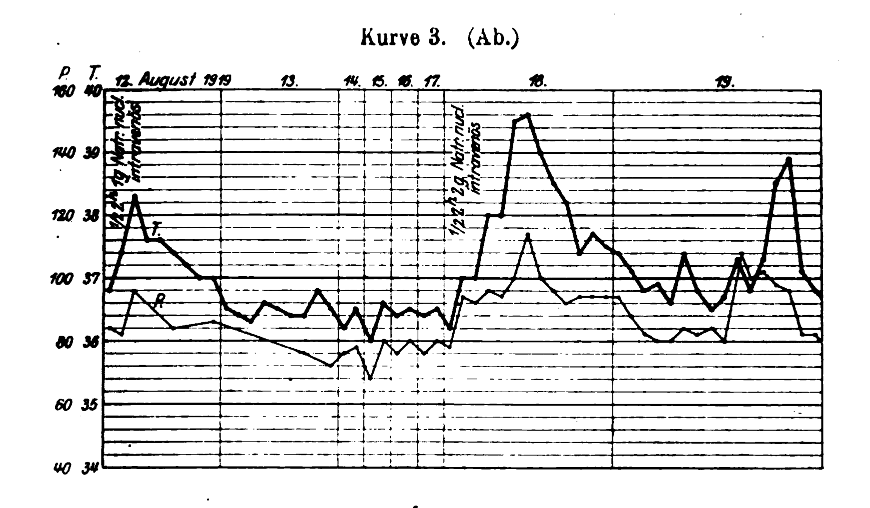

Kurve 2. (Wi.)

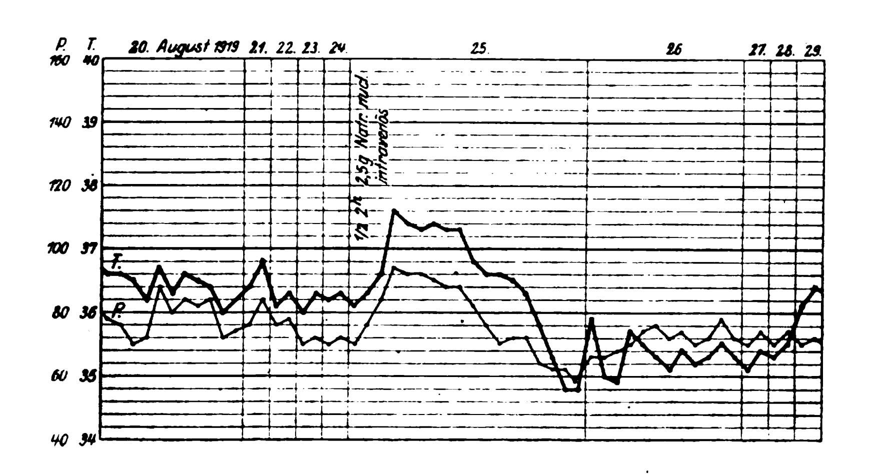

P. T.
160 40
140 39
120 38
100 37
80 36
60 35
40 34
11. August
12.
13.
14.
15.
16.
17.
18.
19.
20.
21.
22.
23.
½ 3h 1g Natr. nucl. intravenös
½ 2h 2g Natr. nucl. intravenös
T.
P.

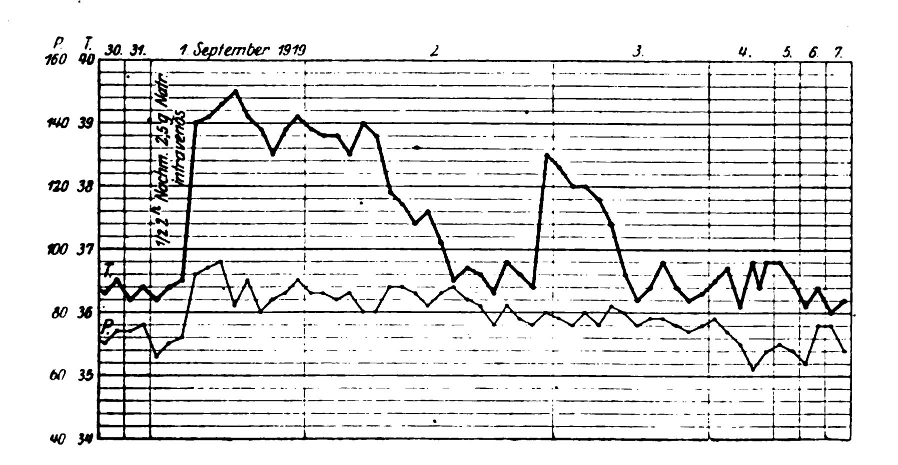

P. T.
160 40
140 39
120 38
100 37
80 36
60 35
40 34
24. August 1919
25.
26.
27.
28.
29.
30.
31.
1. September
2.
½ 2h 2g Na nucl. intravenös
½ 2h 2g Na nucl. intravenös
T.
P.


P. T.
160 40
140 39
120 38
100 37
80 36
60 35
40 34
2. September 1919
3.
4.
5.
6.
7.
8.
9.
10.
11.
12.
1h 3g Na nucl. intraven
T.
P.

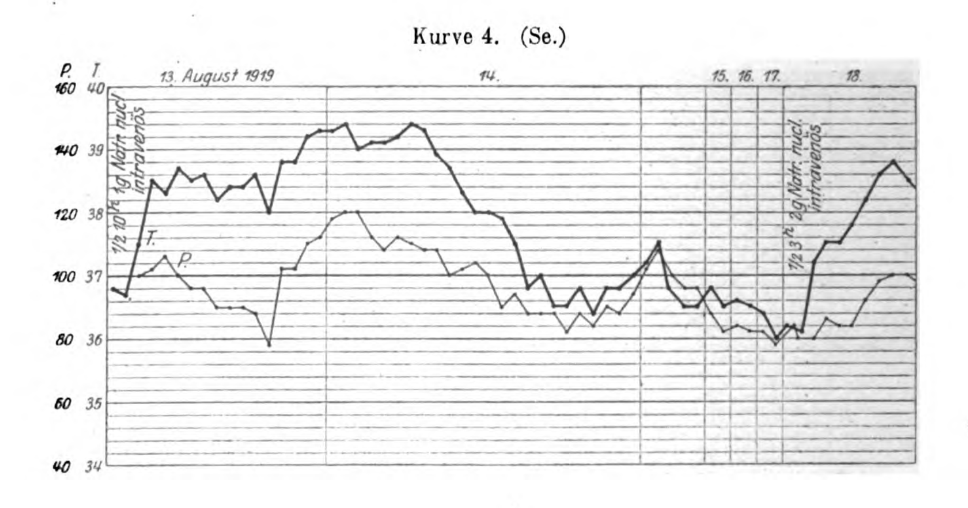
Kurve 3. (Ab.)

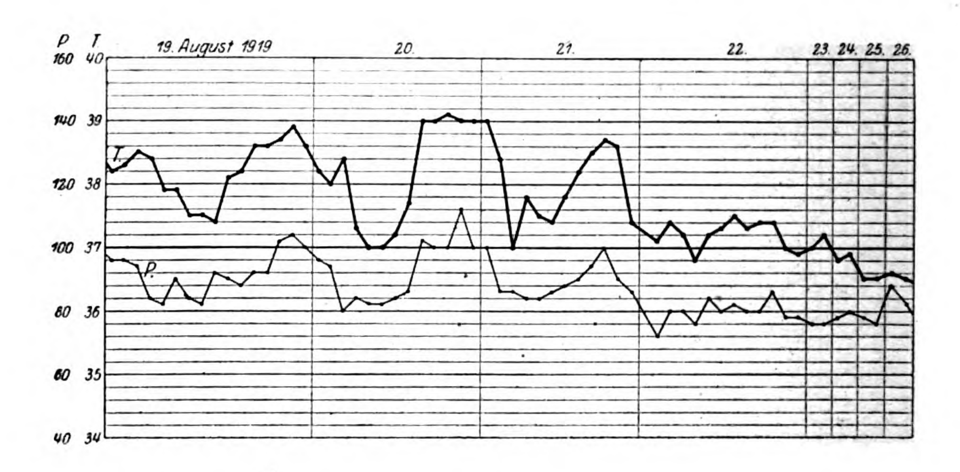

P. T.
12. August 1919
13.
14.
15.
16.
17.
18.
19.
1/2 2h 1g Natr. nucl. intravenös
1/2 2h 2g Natr. nucl. intravenös
T.
P.
160 40
140 39
120 38
100 37
80 36
60 35
40 34

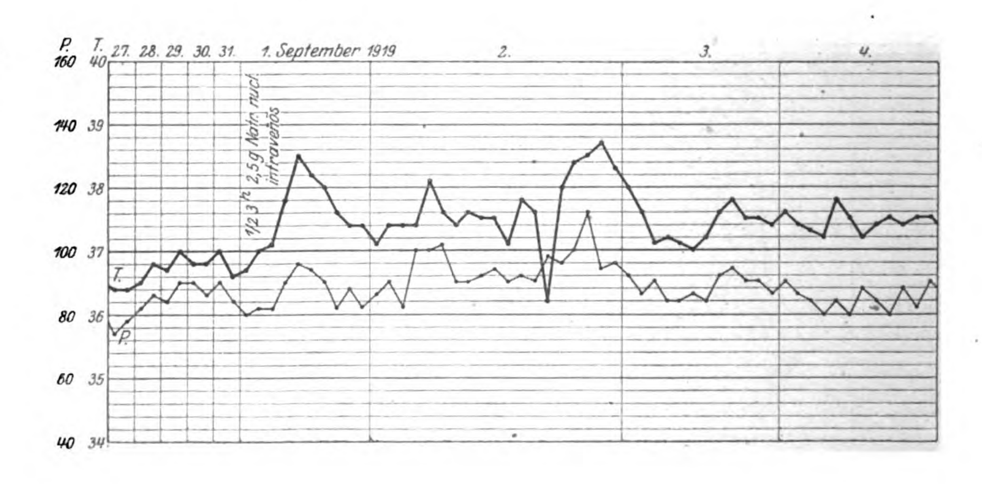

P. T.
20. August 1919
21.
22.
23.
24.
25.
26.
27.
28.
29.
1/2 2h 2,5g Natr. nucl. intravenös
T.
P.
160 40
140 39
120 38
100 37
80 36
60 35
40 34


P. T.
30.
31.
1. September 1919
2.
3.
4.
5.
6.
7.
1/2 2h Nachm. 2,5g Natr. intravenös
T.
P.
160 40
140 39
120 38
100 37
80 36
60 35
40 34

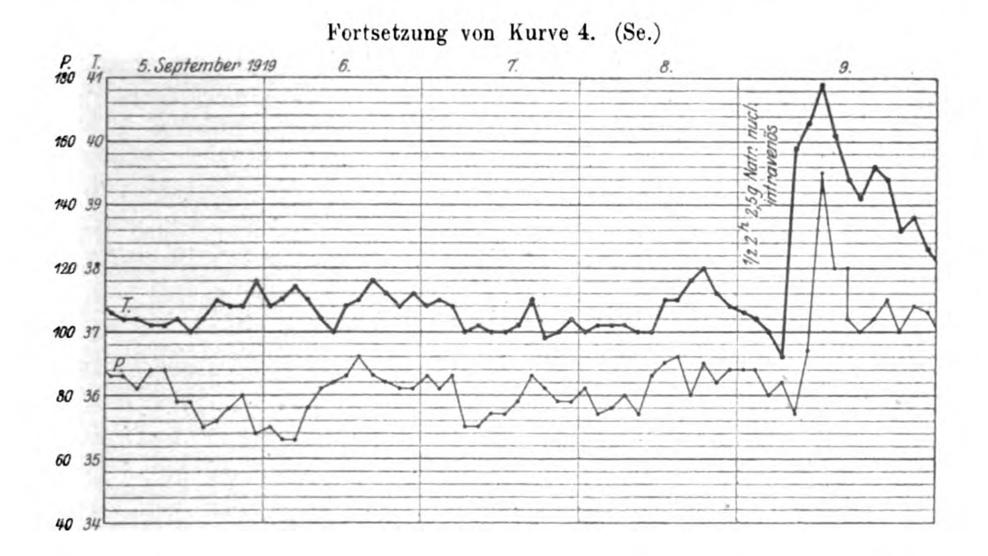
Kurve 4. (Se.)

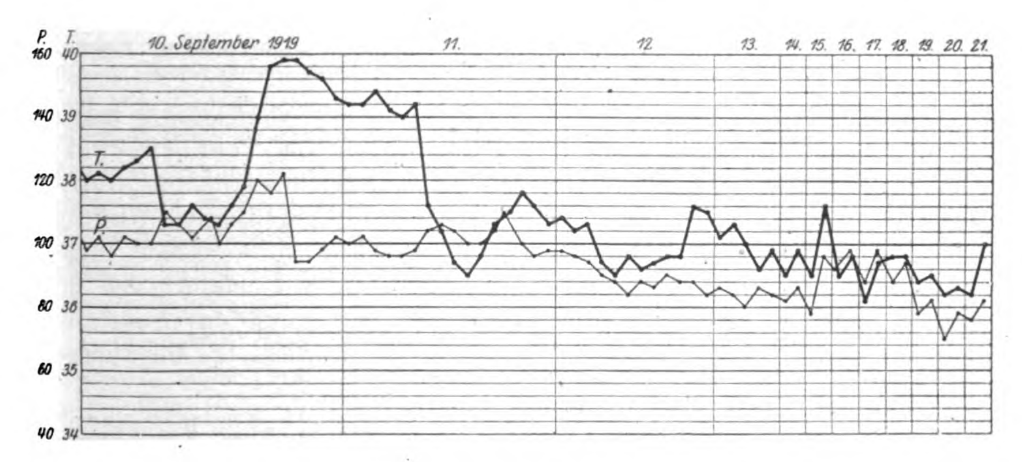

P. T.
13. August 1919
14.
15. 16. 17.
18.
160 40
140 39
120 38
100 37
80 36
60 35
40 34
1/2 10h 1g Natr. nucl. intravenös
1/2 3h 2g Natr. nucl. intravenös
T.
P.


P T
19. August 1919
20.
21.
22.
23. 24. 25. 26.
160 40
140 39
120 38
100 37
80 36
60 35
40 34
T.
P.


P. T.
27. 28. 29. 30. 31.
1. September 1919
2.
3.
4.
160 40
140 39
120 38
100 37
80 36
60 35
40 34
1/2 3h 2,5g Natr. nucl. intravenös
T.
P.

Fortsetzung von Kurve 4. (Se.)





zeigten, in der im Tierkörper nach parenteraler Zufuhr eiweissartiger Substanzen anaphylaktische Vorgänge in Erscheinung zu treten pflegen. Die Ueberempfindlichkeit hat sich allerdings bei unseren Fällen niemals durch den typischen Shock manifestiert, sondern lediglich durch die Lebhaftigkeit der Reaktion. Ausserdem kann von anaphylaktischen Vorgängen in unseren Fällen kaum die Rede sein, da die Fähigkeit, zu sensibilisieren, ja an das Eiweissmolekül gebunden ist. Eine erworbene Ueberempfindlichkeit gegen nicht eiweissartige Substanzen ist ja z. B. von Adnecco nach wiederholten Kokain- und von Richet nach wiederholten Apomorphininjektionen beschrieben worden[1]).

Es fragt sich aber, ob die von mir beobachtete Empfindlichkeit des Körpers gegen wiederholte Injektionen von Nukleinsäure nicht auf dem Vorhandensein von Eiweissresten beruht, die dem Mittel bei seinem Entstehungsmodus anhaften könnten. So erklärt sich nach Seligmann z. B. das sensibilisierende Vermögen gewisser roher Fette und Oele, von

1) Vgl. E. Seligmann, „Anaphylaxie“, Handbuch d. Biochemie von Oppenheimer. Fischer 1913.

aus Hühnereigelb gewonnenen Lipoidextrakten aus Spuren von Eiweissresten, die diesen Stoffen dank des Milieus, aus dem sie stammen, anhaften[1]). Auch die sensibilisierende Fähigkeit bestimmter Gifte, z. B. des Kobragiftes, der Kongestine und der Phytalbumine führt er auf den Eiweissgehalt dieser Stoffe zurück.

Die Erfolglosigkeit der Nukleinsäuretherapie bei progressiver Paralyse, die vielleicht darauf beruhte, dass wir meistens nicht ganz frische Fälle behandelten[2]), drängte nach Klärung. Befriedigenden Aufschluss gab mir ein Fall, der während der Behandlung nach wiederholter Applikation des Mittels ad exitum und zur Obduktion kam.

Der pathologisch-anatomische Befund, bei dessen Deutung mich Fräulein Dr. Krieger (Pathologisch-anatomisches Institut: Prof. Rössle) gütig unterstützte, wies auf eine gesteigerte Lebhaftigkeit des hämatopoetischen Systems, besonders von Milz und Knochenmark hin. Es ergaben sich ganz ähnliche Resultate, wie sie seiner Zeit von Parlavecchio beschrieben worden sind[3]). Auffallend war, dass die Leber geradezu von Leukozyten überschwemmt war, während sich im Gehirn eher eine Verminderung der dort durchschnittlich angetroffenen Leukozytenzahl fand.

Nachdem unsere therapeutischen Versuche mit Nukleinsäure längst abgeschlossen waren, stiess ich auf eine Arbeit von Tschernoruzki aus dem Laboratorium für biologische Chemie des Instituts für experimentelle Medizin zu St. Petersburg: „Ueber die gegenseitige Wirkung von Nukleinsäure und nukleinspaltendem Ferment im tierischen Organismus"[4]), die auf die weitgehende Analogie von Nukleinsäure und Infektion auf den tierischen Organismus und der durch das Nukleaseferment bedingten nukleolytischen Funktion des Körpers bei Infektionen hinweist.

„Der Nuklease muss", so meint der Verfasser, „wie mir scheint, im Kampf des Organismus mit Infektion und ‚lebenden Zellen' eine besonders grosse Bedeutung zukommen, da sowohl Bakterienleib, wie tierische Zelle zu 50—75 pCt. aus Nukleoproteiden bestehen." Vergleichende Organuntersuchungen auf den Gehalt an Nuklease nach Nukleinsäureinjektionen ergaben aber, dass im Gehirn eher eine quantitative Herabsetzung dieses Ferments, in der Leber dagegen eine Vermehrung desselben festzustellen war. Da nun die Leukozyten unter allen Zellen des Organismus am reichsten an Nuklease sind, so stimmte die Feststellung Tschernoruzki's sehr gut mit unseren anatomischen Untersuchungen überein und sprach einer wirklich kausalen, gegen die im Grosshirn ansässigen Spirochäten gerichteten Therapie das Urteil.

Dass durch die durch Nukleinsäure hervorgerufene Hyperleukozytose des Blutes eine Elimination toxischer Stoffwechselprodukte, die als Zer-

1) Seligmann, S. 267.

2) Eine grössere Serie von Fällen wurde auf der Männerabteilung von Abteilungsarzt Dr. Densow behandelt.

3) Arch. f. klin. Chir. Bd. 90. S. 202.

4) Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 44. S. 353.



fallsprodukte des Nervensystems in den Kreislauf gelangen, erzielt werden kann, erscheint mir durchaus möglich, und dass hierdurch vorübergehende Besserungen im Krankheitsbild erreicht werden können, liegt theoretisch ebenso im Rahmen der Möglichkeit. Beim jetzigen Stand des Paralyseproblems befriedigt uns aber eine derartige symptomatische Therapie nicht mehr, weil es uns Bedürfnis ist, direkt auf die in der Grosshirnrinde vorhandenen Spirochätennester einzuwirken.

Die Nukleinsäureinjektionen wurden nicht immer ohne Zwischenfälle vertragen. Stärkere Fieberreaktionen wurden fast regelmässig durch Schüttelfrost eingeleitet und gingen zuweilen mit Durchfällen einher. Erscheinungen von seiten der Niere zeigten sich nur im Falle Se. (vgl. Kurve 4). Hier stellten sich nach der vierten Injektion nach 2,5 g Natrium nucleinicum ganz ähnliche Vergiftungserscheinungen ein, wie sie von Tschernoruzki beim Hunde nach intravenöser Darreichung von 18,45 g (1,5 g pro Kilogramm Körpergewicht) beschrieben worden sind: Apathie, Schwäche, Durchfall und Erbrechen. Ausserdem wurde ein schwerer Anfall von Herzschwäche beobachtet, der durch reichliche Herzmittel überwunden wurde. Im Harn, der anfangs stark vermindert war und hohes spezifisches Gewicht zeigte, fand sich Eiweiss (1/4 pM.); mikroskopisch wurden zahlreiche hyaline und granulierte Zylinder, reichliche Leukozyten und Erythrozyten gefunden. Oedeme fehlten ganz. Es besteht kein Zweifel, dass die Patientin damals das Bild einer hämorrhagischen Nephritis bot, wie es ja bei Vergiftungen sich einstellt. Glücklicherweise hatte die Kranke nach 3 Wochen die Schädigung vollständig überwunden.

In diesem Zusammenhang verdient die Tatsache Erwähnung, dass Ewald[1]) einen Versuchshund nach wiederholter intravenöser Darreichung von je 5 g Hefe- und Thymusnukleinsäure an hämorrhagischer Nephritis verlor. Ich stehe auf Grund meiner Erfahrungen der Annahme des Autors, diese nicht auf Kosten der Injektionen zu setzen, sehr skeptisch gegenüber.

Wir gewannen aus unserer Versuchsreihe die Ueberzeugung, dass man bei intravenösen Injektionen von Natrium nucleinicum in höheren Dosen mit lebensgefährlichen Zwischenfällen rechnen muss. Dies veranlasste mich, die nach dieser Richtung unternommenen therapeutischen Versuche abzubrechen. Theoretisch erscheinen sie uns aus mancherlei Gründen der Beachtung wert.

1) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 12.

XIX.

Aus der medizinischen Klinik in Giessen (Prof. Dr. Voit) und aus der medizinischen Klinik in Halle (Prof. Dr. Volhard).

Zur Methodik der Rest-N-Bestimmung in den Geweben und die Bedeutung derselben für die Klinik.

Von

Dr. med. et phil. **Erwin Becher,**

Assistenten der med. Klinik in Halle.

Vor längerer Zeit ist schon von Schmidt[1]) eine Methode beschrieben worden, die es ermöglichte, aus tierischen Geweben Filtrate, die den Rest-N enthielten und keine Spur von Biuretreaktion gaben, zu gewinnen. Er verfuhr dabei folgendermassen: Das betreffende Gewebe wurde zu einem Brei zerkleinert und 50 g davon in eine Flasche mit 80 g Zinksulfat in Substanz und 100 ccm gesättigter Zinksulfatlösung gebracht[2]). Zu der Lösung wurden dann noch 2 ccm Eisessig hinzugefügt und dieselbe nach 12stündigem Schütteln auf der Schüttelmaschine noch 3mal 24 Stunden stehen gelassen. Die Flüssigkeit wurde nun abgenutscht und der Rückstand samt dem Filter in einer Reibschale mit gesättigter Zinksulfatlösung verrieben und nach halbtägigem Stehen wiederum abgesaugt. Der Rückstand wurde nochmals in derselben Weise behandelt: es war in der Regel dann nach dem 3. Absaugen das letzte Filtrat stickstoffrei; und es konnte nun der Stickstoff des gesamten Filtrates nach dem Kjeldahl'schen Verfahren untersucht werden. Schmidt erwähnt mehrfach, dass seine Filtrate keine Biuretreaktion gaben.

Ich habe mich, als ich vor 4 Jahren meine ersten Untersuchungen über den Rest-N-Gehalt der Gewebe ausführte, dieser Methode bedient. Die Filtrate, die man damit bekommt, sind nicht immer vollkommen klar, erscheinen vielmehr beim Durchsehen durch eine dickere Schicht leicht getrübt; auch dann, wenn man sie nach dem Abnutschen nochmals filtriert. Nach längerem Stehen werden die Filtrate in der Regel klarer. Beim Prüfen auf ihren Eiweissgehalt erweisen sie sich bei der Kochprobe in der Regel eiweissfrei; manchmal auch bei der Biuretreaktion und mit Trichloressigsäure. Ich kann aber jetzt nach Untersuchung zahlreicher Filtrate die Angaben Schmidt's nicht bestätigen, dass die nach Fällung

1) Schmidt, Dissertation, Giessen 1908. Die Arbeit von Schmidt wurde unter Leitung von Soetbeer angefertigt.

2) In ähnlicher Weise wie Schmidt hatte schon vorher Jakoby gesättigte Zinksulfatlösung als Fällungsmittel für Gewebe verwandt. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1901. Bd. 33.



mit Zinksulfat erhaltenen Filtrate stets keine Biuretreaktion geben[1]). Man muss bei Anstellung derselben viel Natronlauge zugeben, um den Niederschlag von Zinkhydroxyd, der anfänglich entsteht, zu lösen, was bei einem Ueberschuss von Natronlauge stets eintritt. Ich fand die Biuretreaktion in den nach der Angabe von Schmidt hergestellten Filtraten oft deutlich positiv, ebenso fand ich häufig mit 20 proz. Trichloressigsäure noch eine geringe Ausfällung. Mit Uranylazetat, Sulfosalizylsäure, Tannin und Phosphorwolframsäure bekommt man immer eine leichte aber deutliche, bei letzterer etwas stärkere Trübung. Nach Versetzen mit Uranylazetat erhält man geringere Rest-N-Werte als beim Fällen mit Zinksulfat allein. Da ich bei vergleichenden Serumuntersuchungen immer den mit Uranylazetat nicht koagulablen Stickstoff berücksichtigte, schien es mir richtiger bei den Gewebsbestimmungen als Rest-N den bei nachträglicher Fällung mit Uranylazetat erhaltenen Stickstoff zu verwerten. Dieses Fällungsmittel gehört zweifellos zu den besten, das wir kennen, und wird auch wohl fürs Serum am meisten verwandt. Die durch Fällung mit Zinksulfat erhaltenen Resultate erscheinen auch an sich nicht so zuverlässig als die nach nochmaliger Fällung mit Uranylazetat gewonnenen, wie ich an anderer Stelle näher ausgeführt habe[2]). Dass die bei nachträglicher Fällung mit Uranylazetat erhaltenen Werte niedriger sind als die bei einfacher Fällung mit Zinksulfat, mögen folgende vergleichende Bestimmungen im Muskelgewebe von normalen uud nephrektomierten Hunden demonstrieren:

	Rest-N in 100 ccm Serum mg	Rest-N in 100 g Muskel alleinige Zinksulfatfällung mg	Rest-N in 100 g Muskel nachträgliche Uranylazetatfällung mg
1.	21	316	286
2.	32	309	274
3.	109	399	329
4.	187	449	377
5.	221	522	417

Aehnliche Differenzen fand ich auch in anderen Geweben, auch bei menschlichen Leichen. Bei den durch Uranylazetat ausfallenden Stoffen handelt es sich wahrscheinlich um albumosen- und peptonartige Körper, da dieselben durch Kochen nicht ausfallen, aber meist Biuretreaktion und mit den genannten Eiweissreagenzien Trübungen geben.

Ich bin zuerst so verfahren, dass ich die abgenutschten Infiltrate auf ein bestimmtes Volumen brachte und dann einen genau abgemessenen Teil mit $^1/_5$ seines Volumens 1,5 proz. wässeriger Uranylazetatlösung[3]) versetzte, einige Stunden stehen liess und dann den sich bildenden geringen Niederschlag abfiltrierte. Die Resultate mussten entsprechend der Ver-

1) Meine bei Beschreibung der Schmidt'schen Methode früher gemachten Angaben über die damit erhaltenen Filtrate sind in diesem Sinne zu korrigieren. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1918. Bd. 128. S. 2.

2) Becher, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1918. Bd. 128. S. 8.

3) In meiner ersten Publikation. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1918. Bd. 128. S. 2 ist irrtümlicherweise statt 1,5 proz. 0,15 proz. Uranylazetatlösung stehen geblieben.



dünnung umgerechnet werden. Die so erhaltenen Filtrate erweisen sich mit allen Eiweissfällungsmitteln als vollkommen eiweissfrei, geben nie Biuretreaktion und sind auch beim Durchsehen durch eine dicke Schicht absolut klar. Nach tagelangem Stehen nehmen sie manchmal wieder eine ganz geringe Trübung an. Beim Zusatz von Phosphorwolframsäure zeigt sich allerdings noch ein leichter Niederschlag, der aber in derselben Weise sich bildet beim Zusatz dieser Säure zu einem für den blinden Versuch hergestellten Gemisch von Uranylazetat und Zinksulfatlösung in entsprechendem Verhältnis. Phosphorwolframsäure fällt bekanntlich auch Eiweissabbauprodukte wie Peptone aus. Auch mit Tannin erhält man noch eine leichte Trübung, die aber ebenfalls das Fällungsmittelgemisch schon allein zeigt. Ausserdem fällt ja Tannin vom Blut-Rest-N noch eine geringe Fraktion, die vorwiegend aus Albumosen besteht und die Hohlweg bei seinen bekannten Rest-N-Bestimmungen immer mit untersucht hat[1]). Dass es sich aber bei den durch Phosphorwolframsäure und Tannin noch entstehenden geringen Trübungen in den durch nachträgliche Fällung mit Uranylazetat erhaltenen Filtraten nicht um Albumosen und Peptone handelt, geht aus dem völlig negativen Ausfall der Biuretreaktion hervor.

Nach der geschilderten Methode bekam ich bei Doppelbestimmungen stets ausgezeichnete übereinstimmende Resultate. Die Behandlung der Gewebe mit Zinksulfat ist aber hierbei unbedingt notwendig, bei alleiniger Fällung mit Uranylazetat, wie wir es beim Serum ausführen, erhält man viel zu hohe Werte und Filtrate, die noch eine deutliche Trübung mit Sulfosalizylsäure geben. Wie gross und wie verschieden die Differenzen gegenüber den richtigen Werten sein können, geht aus folgenden vergleichenden Bestimmungen hervor.

	Filtrat-N in 100 g	
	Fällung m. Zinksulfat u. Uranylazetat mg	Fällung mit Uranylazetat allein mg
Muskel . .	221	1137
Leber . . .	161	482
Herz . . .	351	430

Hierbei wurden in derselben Weise wie es beim Blut üblich ist, zu einem Teil Gewebe 3 Teile Wasser und ein 1 Teil 1,5 proz. Uranylazetatlösung gegeben. Aber auch in stärkerer Konzentration ist die Fällung mit Uranylazetat keine vollständige, auch nicht bei mehrtägiger Einwirkung.

Ich habe zu meinen letzten Gewebs-Rest-N-Untersuchungen an menschlichen Leichen das von mir zuerst angewandte Verfahren vereinfacht und möchte hier, da mir die Methode aus einem später zu erörternden Grunde auch praktische Bedeutung für die Klinik zu haben

1) H. Hohlweg u. H. Meyer, Hofmeister's Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 1908. Bd. 11 u. Hohlweg, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1911. Bd. 104.



scheint, dieselbe ausführlicher beschreiben. Die aus der menschlichen oder tierischen Leiche entnommenen Gewebe wurden möglichst frisch zu einem Brei zerkleinert. Das letztere geschah durch Mahlen in einer Fleischmaschine oder, was ebensogut geht, durch Zerschneiden mit einer scharfen Schere. Von dem Gewebsbrei wurden, um Fehler durch Verdunsten zu vermeiden, möglichst rasch 10 g in einer kleinen Flasche mit breitem Hals und Glasstopfen genau abgewogen, dazu kamen 15 g Zinksulfat in Substanz, 20 ccm gesättigter Zinksulfatlösung und 0,5 ccm Eisessig. Die gefällten Gewebe liess ich dann mindestens 3 Tage stehen, währenddessen sie mehrfach durchgeschüttelt wurden. Ein besonderes mehrere Stunden andauerndes Schütteln auf der Schüttelmaschine, wie ich es zuerst auszuführen pflegte, ist nicht unbedingt erforderlich, wenn die Lösungen genügend lange Zeit stehen bleiben. In der konzentrierten Zinksulfatlösung findet keine Zersetzung der Gewebe statt, auch dann nicht, wenn die Lösungen längere Zeit stehen bleiben. Die Flüssigkeit wurde darauf von dem Rückstand durch gehärtete Filter abgenutscht. Wenn man nur 10 g Gewebe zur Untersuchung verwendet, geht das Absaugen in relativ kurzer Zeit. Als ich bei früheren Untersuchungen grössere Mengen, 50 g Gewebe, verarbeitete, stellte das Abnutschen eine ziemlich zeitraubende und mühevolle Arbeit dar. Die einzelnen Gewebe lassen sich übrigens verschieden gut filtrieren, Muskel, Herz, Leber und Niere gehen ziemlich schnell, Gehirn und Lunge, besonders das erstere langsamer durch. Man mus unter Umständen während des Absaugens das Filter wechseln oder auf der Unterlage etwas verschieben[1]). Ich habe zuerst die schwer filtrierbaren Organe durch Gaze abgesaugt und nachträglich nochmals filtriert. Bei Verwendung von nur 10 g Gewebe ist das nicht erforderlich. Der Rückstand, der aus kleinen geschrumpften Gewebsstückchen besteht, wurde in einer Reibschale mit etwas konzentrierter Zinksulfatlösung verrieben und einige Stunden stehen gelassen. Die Flüssigkeit wurde dann zu dem ersten Filtrat hinzu abgesaugt und diese Prozedur nochmals wiederholt bis die Gewebe den ganzen Rest-N abgegeben hatten. Dreimaliges Abnutschen genügt zu diesem Zweck.

Zur vollständigen Enteiweissung habe ich dann das gesamte Filtrat quantitativ in einen Hunderter-Messkolben gefüllt und mit 15 ccm 1,5 proz. Uranylazetatlösung nochmals gefällt. Mit gesättigter Zinksulfatlösung wurde bis zur Marke aufgefüllt und die Flüssigkeit mindestens einen Tag stehen gelassen. Es bildete sich dann ein geringer, bei den einzelnen Geweben aber verschieden starker flockiger Niederschlag, der sich nach einigen Stunden auf dem Boden unterhalb der jetzt völlig klaren Flüssigkeit absetzt. Die Flüssigkeit wurde mehrfach durchgeschüttelt und nach einem oder mehreren Tagen filtriert, was immer glatt und schnell möglich ist. Es ist unbedingt notwendig, das Uranylazetat längere Zeit, mindestens einen Tag auf die ersten Filtrate einwirken zu lassen, da bis zur vollkommenen Fällung des Eiweisses einige Zeit vergeht und bei zu frühem

1) Wenn hierbei etwas Eiweiss mit ins Filtrat hineingerät, so ist das nicht von Bedeutung, da ja nochmals mit Uranylazetat gefällt wird.



Filtrieren sich in den anfänglich klaren Filtraten wieder eine leichte Trübung bilden kann. Die nach Fällung mit Uranylazetat erhaltenen Gewebsextrakte sind stets vollkommen klar und eiweissfrei. Bei längerem Stehen bildet sich gelegentlich wieder eine geringe nicht von Eiweiss herrührende Trübung.

In 20 ccm Filtrat wurde der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Das Resultat ist dann in einfacher Weise auf 100 g Gewebe umzurechnen. Bei jeder neu untersuchten Leiche wurde ein blinder Versuch mit allen in Frage kommenden Fällungsmitteln und Reagenzien, in entsprechendem Verhältnis gemischt, ausgeführt und das Resultat desselben genau berücksichtigt. Doppelbestimmungen ergaben mit dieser Methode vollkommene Uebereinstimmung der Resultate, auch dann, wenn für die Kontrollbestimmung eine andere Gewebsmenge, etwa statt 10 g 20 g verwandt wurde. Ich habe zur Prüfung der Methode dem Gewebsbrei eine bestimmte Menge von nicht koagulablem Stickstoff in wässeriger Lösung zugesetzt und folgendes Resultat erhalten: 100 g Gehirnbrei enthalten 291 mg Rest-N bei einem an Niereninsuffizienz gestorbenen Kranken. Zu weiteren 100 g desselben Gewebsbreies wurden 10 ccm eines eiweissfreien Serum-Uranylazetat-Filtrates, in welchem 55 mg Rest-N bestimmt waren, zugesetzt. In diesem Gewebe wurden nun 348 mg Rest-N gefunden. Nach der Berechnung hätten $291 + 55 = 346$ mg drinnen sein müssen; also eine recht gute Uebereinstimmung. Dass nach dreimaligem Auswaschen der Gewebsbreie mit konzentrierter Zinksulfatlösung aller abiurete Stickstoff heraus ist, konnte dadurch bewiesen werden, dass nach dem 4. Auswaschen mit Zinksulfatlösung das letzte Filtrat genau dieselben minimalen Mengen Stickstoff wie die reine Waschflüssigkeit selbst enthielt.

Ich möchte noch einer Fehlerquelle gedenken, die besonders bei Untersuchung menschlicher Leichen in Frage kommen kann. Durch längeres Liegenbleiben der Gewebe könnten Zersetzungsvorgänge und dadurch Vermehrung des abiureten Stickstoffes eintreten. Das könnte gerade bei menschlichen Leichen zutreffen, bei denen ein sofortiges Herausnehmen der Gewebe unter Umständen nicht möglich ist.

Ich habe mich aber durch vergleichende Untersuchungen davon überzeugt, dass der Rest-N-Gehalt relativ lange Zeit unverändert bleibt. Folgende Zahlen mögen das erläutern und zugleich zeigen, dass die Methode brauchbare Resultate liefert:

1. Menschliche Leiche, an Tetanus gestorben, Rest-N in 100 g Muskel, 5 Stunden nach dem Tode verarbeitet 309 mg, 30 Stunden nach dem Tode verarbeitet 309 mg.

2. Menschliche Leiche, an Leberkarzinom gestorben, Rest-N in 100 g Niere, 66 Stunden nach dem Tode verarbeitet in 10 g bestimmt 235 mg, 72 Stunden nach dem Tode verarbeitet in 20 g bestimmt 235 mg.

3. Menschliche Leiche, an subakuter diffuser Glomerulonephritis und Pneumonie gestorben, Rest-N in 100 g Gehirn, 20 Stunden nach dem Tode verarbeitet in 20 g bestimmt 274 mg, 27 Stunden nach dem Tode verarbeitet in 10 g bestimmt 274 mg.

4. Menschliche Leiche, an Anurie nach septisch interstitieller Herdnephritis gestorben, Rest-N in 100 g Darmgewebe, 24 Stunden nach dem Tode verarbeitet 267 mg, 32 Stunden nach dem Tode bestimmt 291 mmg.



Die Resultate stimmen trotz der Verschiedenheit der Zeit und der Menge vollkommen überein bis auf das letzte, bei welchem eine Differenz von 9 pCt. besteht. Das Darmgewebe zeigt aus gleich zu erörternden Gründen leichter Veränderungen des Rest-N-Gehaltes bei längerem Liegen als andere Gewebe. Dasselbe gilt auch für Milz und Leber, bei welchen ebenfalls erhöhte Werte angetroffen werden können, wenn die Organe nicht frisch untersucht werden. Man kann aber nach meinen Erfahrungen die Gewebe, wie wir es ja auch beim Serum tun, nach dem Tode ruhig 1—2 Tage liegen lassen, wenn sie im Eisschrank aufbewahrt werden. Ich habe manchmal sogar 3 Tage nach dem Tode noch normale Werte gefunden. Natürlich spielt die Aussentemperatur eine Rolle, im Sommer ist ein schnelleres Verarbeiten angebracht. Bekanntlich bauen sich bei Bluttemperatur steril aufbewahrte Organe selbst ab, wie Untersuchungen von E. Salkowski[1]) und M. Jakoby[2]) gezeigt haben. Immerhin spielt diese Autolyse keine nennenswerte Rolle bei den Gewebs-Rest-N-Untersuchungen, da die Leichen und Organe kalt aufbewahrt wurden und die Zeit vor der Verarbeitung relativ kurz ist. Hohe Rest-N-Werte in der Niere, wie man sie nicht selten findet, sind offenbar durch Mitbestimmung von präformiertem Harn bedingt[3]).

Durch zahlreiche Gewebsuntersuchungen bei Hunden, deren Organe nach Verbluten aus der Karotis sofort verarbeitet wurden, und bei menschlichen Leichen, bei denen ein sofortiges Verarbeiten nicht möglich war, konnte ich feststellen, dass die an letzteren gewonnenen Resultate ziemlich mit denen der frisch verarbeiteten Hunde übereinstimmten. Auch der Umstand, dass die Organe menschlicher Leichen nicht blutleer sind, ändert die Resultate nicht wesentlich, wie aus folgender Bestimmung hervorgeht: Bei einem getöteten Hunde, der nicht entblutet war, wurde von einem Hinterbein Muskulatur entnommen und verarbeitet; aus dem anderen Hinterbein wurde das Blut von der Arteria iliaca aus vollkommen herausgespült, bis das Spülwasser klar aus den Venen abfloss. Die Untersuchung ergab in dem nicht entbluteten Muskel 328 und in dem vom Blut befreiten 325 mg Rest-N in 100 g. Der Blutgehalt der Organe macht also kaum etwas aus. Aus den Organen menschlicher Leichen konnte ich aus äusseren Gründen das Blut nicht vorher entfernen. Wenn man ausgeschnittene Gewebsstückchen nur kurze Zeit im Eisschrank stehen lässt, sinkt das Blut noch teilweise heraus. Verarbeitet wurde möglichst immer Gewebe von demselben Organteil. Die Muskulatur wurde immer vom Psoas genommen. Uebrigens kommt es auch hierauf, abgesehen von der Muskulatur gar nicht so sehr an, wie ich mich mehrfach durch vergleichende Bestimmungen eines Gewebes von verschiedenen Stellen eines Organs überzeugt habe.

Aus folgender Tabelle ist zu ersehen, wie die Resultate bei Untersuchungen menschlicher Leichen und die an Hundegeweben gewonnenen

1) Zeitschr. f. klin. Med. 1890. Bd. 17 (Suppl. 77).

2) Hofmeister's Beiträge. Bd. 3. S. 446, und Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1901. Bd. 33.

3) Vergl. Schöndorff, Pflüger's Archiv. 1899. Bd. 74, und Marshall und Davis, Journal of Biological Chemistry. 1914. Vol. 18.



nicht sehr verschieden von einander sind und meist ziemlich übereinstimmen:

	Normale Hunde, durch Verbluten aus der Karotis getötet, die Gewebe gleich verarbeitet				Menschliche Leichen, nicht an Niereninsuffizienz gestorben			
	1	2	3	durchschnittlich	1) 48 Std. nach dem Tode	2) 24 Std. nach dem Tode	3) 24 Std. nach dem Tode	durchschnittlich
	mg in 100 g				mg in 100 g			
Muskel	239	286	274	266	221	305	214	247
Herz	232	261	271	255	197	263	228	229
Milz	239	201	266	235	214	232	298	248
Leber	242	227	270	246	161	225	214	200
Lunge	112	168	157	146	98	116	102	105
Darm	168	160	177	168	140	288	77	168
Gehirn	172	178	165	172	168	161	147	159
Niere	239	—	—	239	137	204	197	179
Blut	37	14	26	26	81[1])	—	56[2])	69

1) und 2) Der Rest-N-Gehalt des Leichenblutes wird häufig etwas erhöht angetroffen, vergl. Hohlweg, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1911. Bd. 104, und Veil, D. m. W. 1919. Nr. 42.

Grössere Unterschiede zeigen im Einzelnen nur die Bestimmungen bei Niere und Darm, was bei letzterem wahrscheinlich mit der hier leicht eintretenden Fäulnis und Selbstverdauung, und bei ersterer mit dem etwaigen Gehalt an präformiertem Harn zusammenhängt. Der Darm muss natürlich vor der Bearbeitung an seiner Schleimhautseite sorgfältig mit Wasser gereinigt und mit Filtrierpapier wieder getrocknet werden, um Fehler durch Mitbestimmung seines Inhalts zu vermeiden. Es ist auch möglich, dass der Rest-N-Gehalt des Darmes insofern Verschiedenheiten aufweist, als die Abbauprodukte von etwaiger, vor dem Tode aufgenommener eiweisshaltiger Nahrung von der Darmwand noch resorbiert worden sein könnten. Das Darmgewebe weist aber im Stadium der Niereninsuffizienz auch in der Regel einen höheren Rest-N-Gehalt auf als unter normalen Verhältnissen.

Die beschriebene Methode habe ich auch verschiedentlich zur Rest-N-Bestimmung im Blut verwandt. Im Leichenblut setzt sich das Serum schlecht ab; die Enteiweissung mit Uranylazetat, welches im Gesamtblut das Eiweiss nicht quantitativ fällt, erweist sich daher hier als ungeeignet. Nach Fällung mit Zinksulfat und Uranylazetat in der fürs Gewebe angegebenen Weise bekommt man eiweissfreie Filtrate auch im Gesamtblut und erhält Rest-N-Werte, die mit den auf andere Weise bestimmten übereinstimmen. In den Filtraten kann man übrigens auch in einfacher Weise den Harnstoff nach dem Bromlaugeverfahren bestimmen. Man muss aber Alkali im Ueberschuss zufügen, um den sich bildenden Niederschlag von Zinkhydroxyd wieder in Lösung zu bringen. Die Ausführung eines Blindversuches ist notwendig, da die Reagenzien mit der Bromlauge geringe Volumveränderungen ergeben können.



Die Methode[1]), deren Brauchbarkeit aus den obigen Ausführungen hervorgeht, scheint mir insofern praktisch-klinische Bedeutung zu haben, als sie uns gestattet, noch mit Sicherheit bei einer Leiche, die vor dem Tode nicht oder nur kurze Zeit beobachtet werden konnte, die Diagnose Niereninsuffizienz zu stellen. Die Untersuchung des Leichenblutes und oft auch die des kurz vor dem Tode entnommenen Blutes eignet sich wegen der hierbei vielfach auch ohne Nierenerkrankung gefundenen Rest-N-Erhöhungen und oft auch wegen der Unmöglichkeit, genügende Mengen einwandfreien Leichenblutes zu bekommen, nicht zur Untersuchung. Ich rate, in solchen Fällen ein Stückchen Muskulatur, deren Beschaffung auch bei schon sezierten Leichen im Gegensatz zum Blut immer möglich sein wird, zu entnehmen und in der angegebenen Weise zu untersuchen. Dieselbe lässt sich besonders gut verarbeiten und gibt auch dann noch, wenn sie 1—2 Tage nach dem Tode gelegen hat, zuverlässige Werte. Normalerweise findet man im Muskel (Psoas) Werte von 210—270 mg Rest-N in 100 g Gewebe. Bei an fieberhaften Krankheiten verstorbenen Leichen fand ich noch höhere Werte, etwa bis 300 mg. An Niereninsuffizienz Gestorbene zeigten immer beträchtlich höhere Zahlen in der Muskulatur; ich fand Werte zwischen 350 und 430 mg. Nach meinen Erfahrungen sprechen Werte, die 300 mg deutlich übersteigen, mit Sicherheit für eine Niereninsuffizienz. Da der Rest-N kurz vor dem Tode bei Störungen der N-Funktion der Niere noch stark anzusteigen pflegt, ist der Unterschied im Rest-N-Gehalt der Gewebe bei nierensuffizienten und insuffizienten Fällen in der Regel so stark, dass eine Unterscheidung leicht möglich ist. Ich habe durch Untersuchung der Muskulatur bei einer Reihe von Fällen noch eine kurz vor dem Tode eingetretene Niereninsuffizienz feststellen können, wobei während des Lebens normale Rest-N-Werte im Serum gefunden worden waren, und bei welchen man ohne Untersuchung der Gewebe eine noch in den letzten Tagen eingetretene schwere Nierenfunktionsstörung nicht erkannt haben würde.

1) Ich möchte nicht unerwähnt lassen, dass man brauchbare Gewebsextrakte auch durch Fällung mit Trichloressigsäure und mit grossen Alkoholmengen erhalten kann, bei letzteren in der Weise, wie ich es bei den von mir zuerst ausgeführten Gewebsindikanbestimmungen getan habe. Man braucht aber dabei zur Untersuchung der Gewebe einer Leiche sehr viel Fällungsflüssigkeit.

XX.

Aus der medizinischen Poliklinik zu Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. K. Ziegler).

Die Wirkung intensiver Röntgenbestrahlung auf den Darm und ihre Folgeerscheinungen.

(Experimentelle Untersuchungen.)

Von

Ernst Keller.

(Mit 10 Kurven im Text.)

Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf lebendes Gewebe kann dahin zusammengefasst werden, dass die Strahlen in der Lebenstätigkeit der Zellen eine Alteration hervorrufen, die je nach Dauer und Dosis der Bestrahlung eine verschiedene ist. Die Zelltätigkeit wird vermehrt bei verhältnismässig kleiner Dosis, einer sogenannten Reizdosis, zur Hemmung gebracht bis zur Nekrobiose oder Nekrose bei hohen Dosen (Kienböck). Die Wirkung der Strahlen ist nur insofern eine elektive, als es verschieden empfindliches Gewebe gibt, und das verhältnismässig wenig empfindliche physiologische Gewebe bei bestimmter Dosierung keine erkennbaren Schädigungen erkennen lässt, im Gegensatz zu gewissen strahlenempfindlichen Objekten der Therapie (v. Seuffert). Die reaktiven Prozesse in der Haut liessen zuerst eine biologische Strahlenwirkung erkennen und die Entdeckung der Tiefenwirkung auf die Geschlechtsdrüsen (Albers-Schönberg) und weiterhin die Beeinflussung der blutbildenden Organe nach den grundlegenden Arbeiten von Heineke, K. Ziegler, P. Krause und Ziegler, liessen eine Abstufung der Empfindlichkeit verschiedener Organzellen erkennen. Es zeigte sich, dass die Organe am strahlenempfindlichsten sind, die, wie Askanazy charakterisiert, als „klassische Stätten einer unermüdlichen physiologischen Zellregeneration“ bekannt sind. Dahin gehören auch die sich neubildenden Elemente in Granulations- und echten Geschwülsten. Mit anderen Worten: die Zelle im Moment der Fortpflanzung wird am ersten geschädigt. Bergonnié und Tribondeau fassen die Strahlenempfindlichkeit in folgendem Gesetz zusammen:

1. je intensiver ihre reproduktive Tätigkeit,
2. je länger ihr karyokinetischer Werdegang,
3. je weniger definiert ihr Bau und ihre Funktion ist, desto strahlenempfindlicher ist die Zelle.



Werden Tiere lange und intensiv bestrahlt, so gehen sie, wie mitgeteilt wird, nach kurzer Zeit zugrunde; dabei wird oft angegeben, dass die Todesursache Sepsis und Pyämie ist, event. treten auch terminal Durchfälle, Darmkatarrhe auf, so dass man vermuten kann, dass unter der Strahlenwirkung die Widerstandskraft des Organismus gegen eindringende Krankheitserreger gesunken ist. Als Eintrittspforte kann Dermatitis in Frage kommen (Heineke), d. h. durch sie entstandene Epitheldefekte. Durch Filterung der Strahlen haben wir gelernt, Hautschädigungen möglichst zu vermeiden. Erhebliche grosse Dosen kommen in der Tiefe des Körpers zur Wirkung. Es frägt sich nun, ob neben dem therapeutisch erwünschten Effekt nicht doch Nebenschädigungen entstehen können. Schädigungen des Darms verdienen insofern grösste Beachtung, als der stets Bakterien enthaltende Darm bei einer Schleimhautschädigung vermutlich als Eintrittspforte für Krankheitserreger in Frage kommen kann. Da nun, wie oben festgelegt, die blutbildenden Organe damit auch die follikulären lymphatischen Apparate als Stätten intensiver Zellvermehrung sehr leicht einer Strahlenbeeinflussung anheimfallen, so könnten gerade die geschädigten Darmfollikel das Eindringen von Darmbakterien in den Organismus begünstigen.

Aus der umfangreichen Literatur über Strahlenschädigungen seien nur einige wenige Befunde hier angeführt. In erster Linie sind die Blutveränderungen von Bedeutung. Grundlegend bleiben die Arbeiten von Heineke, K. Ziegler, P. Krause und Ziegler. Lymphozytensturz und vorübergehende polynukleäre Leukozytose, event. Auftreten von Knochenmarkszellen, sind die Alterationen im strömenden Blut bei gleichzeitiger Aenderung der Gesamtzahl. Infolge der Bestrahlung kommt es zu einer anfänglichen Zunahme der weissen Blutzellen und später folgenden Leukopenie, die event. auch sofort einsetzen kann. Die Leukopenie ist der Ausdruck der schweren Schädigung der Blutbildungsstätten. Wie Heineke gezeigt hat, spielen sich in den betreffenden Organen nekrobiotische Prozesse ab, die rasch ablaufen und weitgehend reparabel sind. Neben den Befunden bei Tieren sind vielfach bei therapeutischer Bestrahlung Blutveränderungen beim Menschen beschrieben worden. H. Treber stellt Leukozytenabnahme auf etwa die Hälfte fest und macht die Grösse der Abnahme von der Dosis abhängig. L. Nürnberger kommt zu folgenden Ergebnissen (Röntgenlicht und radioaktive Substanzen):

1. unmittelbar oder nach 1—2tägiger Latenz kommt es zum Anstieg der Gesamtzahl und Neutrophilen mit Schwund der Lymphozyten;
2. nach 1—2 Tagen Rückgang der Leukozytose und Polynukleären auf normale oder unternormale Werte mit Anstieg der Lymphozyten:
3. nach 6—7 Tagen ist der Prozess abgelaufen.

Arnold stellt Lymphozytenschwund fest, Neutrophile vermehrt, häufig Knochenmarkszellen. Bei wiederholter Bestrahlung Leukopenie als Ausdruck einer Erschöpfung der Blutbildung in den Organen. Solche enormen Schwankungen im Blutbild und der besonders starken Ein-



schränkung der Gesamtzahl der Weissen durch mangelhafte Neubildung können für den Organismus nicht bedeutungslos sein. Nach den Ansichten über die Bedeutung der Leukozyten im Kampfe gegen Infektion und Intoxikation muss der Gesamtorganismus eines natürlichen Kampf- und Schutzmittels gegen bakterielle Infektion und Intoxikation beraubt werden. Nach Askanazy gehen Tiere infolge des Verlustes der natürlichen Schutzmittel rasch zugrunde. Die geschädigten blutbildenden Organe können den Anforderungen des Organismus nicht mehr genügen und Lymphdrüsen und -knoten, normalerweise Filterapparate gegenüber schädlichen Stoffen, setzen Infektion und Intoxikation keinen Schutzwall entgegen. Nach Schweitzer muss die Herabsetzung der neutrophilen Leukozytenkomponente „den Körper als mangelhaft geschützt, wenn nicht wehrlos gegenüber einer Infektion oder Intoxikation erscheinen lassen“ (Mesothorium). Dass nun auch weniger empfindliches Gewebe durch die Strahlen merklich geschädigt werden kann, zeigt eine Fülle von Nebenschädigungen. Einige seien kurz angeführt. Muskelgewebe, Lunge und Leber können im bestrahlten Bezirk, wie Aschoff, Krönig und Gauss berichten, teilweise nekrotisch zerfallen. Am häufigsten und ausgesprochensten sind die Nebenbeschädigungen des Darmes. Darmschädigungen kann man dann erwarten, wenn die Dosis eine schwere Schädigung der blutbildenden Organe setzt, da nach Seitz die Darmdosis und Dosis der blutbildenden Organe nahe zusammen liegen. Das Bild der Darmschädigung ist mannigfaltig. Von den leichten Darmstörungen funktioneller Art bis zu den schwersten Darmschädigungen organischer Natur findet man alle Uebergänge. Für die von Oudin, Barthélemy und Darrier beschriebenen „viszeralen Zustände“ (Durchfälle) werden Sympathikusreizungen verantwortlich gemacht. Bedenklicher können Darmstörungen sein, die mit schleimigem Durchfall verbunden sind, Zeichen, die für eine organische Erkrankung sprechen, wobei es schwierig zu entscheiden ist, ob man es hier mit einer direkten Strahlenwirkung oder mit einer sekundären Folgeerscheinung der Bestrahlung zu tun hat. Von Störungen der Exkretionsorgane nach Bestrahlung berichten Martin, Gauss und Lembke. Schädigungen schwerster Art, unter direkter Bestrahlung entstanden, können nach kürzerer oder längerer Latenz, aber auch äusserst schleichend entstehen. Franz und Orth berichten von schwerster Darmverbrennung. In diesem Falle fanden sich der Dysenterie ähnliche Geschwürsbildungen und Pseudomembranen Mikroskopisch fand sich „zellige Infiltration der Submukosa, hyaline Quellung des Bindegewebes, Nekrose der Schleimhaut und Pseudomembranbildung, Fettbildung und lipoide Veränderungen. Bakterien fanden sich in den Pseudomembranen, sie gehen bis in die infiltrierte Schicht hinein. Bei dem vorliegenden Fall muss es unentschieden bleiben, ob die Bakterien direkt oder indirekt an der Erkrankung beteiligt sind“. O. v. Franqué sah nach Bestrahlung bei einem Fall schwere Darmschädigungen. Latzko berichtet über einen Fall mit schwerer Schädigung des Darmes, er will jedes Mastdarmsymptom als wichtig für die therapeutischen Massnahmen beachtet wissen. Bumm, Martin, H. E. Schmid erwähnen Fälle mit chroni-



scher Entwicklung von Darmschädigungen. „Schleichend und daher oft erst nach Monaten entwickeln sich Verdickungen der Rektumwand, die zu Strikturen sehr bedrohlicher Art führen" (zit. nach Martin). Häufig ohne Zeichen einer Hautschädigung können Darmschädigungen entstehen. Pankow erwähnt, dass auch bei kleinen Dosen (Mesothorium) die Darmschleimhaut geschädigt wird und Darmsymptome nach Bestrahlung als Folge von Schleimhautschädigungen aufzufassen sind (zit. nach Martin). Die Darmschleimhaut hat sich empfindlicher gezeigt, als man früher angenommen hatte. Die Berichte über die Darmschädigungen lassen die Frage offen, ob der eigentlichen Schädigung des Darmepithels eine solche des follikulären Apparates vorangeht, oder gleichzeitig erfolgt. Krause und Ziegler scheinen das erstere anzunehmen. Die Frage verdient ein gewisses Interesse, als durch den Nachweis primärer Follikelschädigungen die Annahme wahrscheinlich gemacht werden könnte, dass diese follikulären Organe eine gewisse Schutzwirkung ausüben, ihre Zerstörung zu sekundären Darmalterationen führen könnten. In den folgenden Versuchen sollte daher durch Bestrahlung des grössten Teiles des Darmes diese Frage untersucht werden. Gleichzeitige Blutuntersuchung und histologische Untersuchung des Knochenmarkes sollen gewissermassen als Kontrolle der Seitz'schen Angaben von dem nahen Zusammenliegen der Darmdosis und der Dosis der blutbildenden Organe bilden.

Die Versuchstiere wurden mit steigenden Dosen bestrahlt, und zwar stets das Abdomen nach oben bis zum unteren Sternalende, nach unten bis zur Verbindungslinie der Spinae iliacae ant. sup. Der übrige Körper wurde strahlensicher abgedeckt. Ausser den Veränderungen des Darmes wurden auch diejenigen des Blutes, vornehmlich der weissen Zellen, verfolgt.

Gruppe I.

Die 2 Tiere dieser Gruppe wurden mit einer Dosis von 7 bzw. 15 Entladungen bestrahlt und sollten unmittelbar und kurze Zeit nach der Bestrahlung untersucht werden. Das eine Tier, Meerschwein 52, starb unmittelbar nach der Bestrahlung. Das andere Meerschwein 45 wurde nach 48 Stunden getötet.

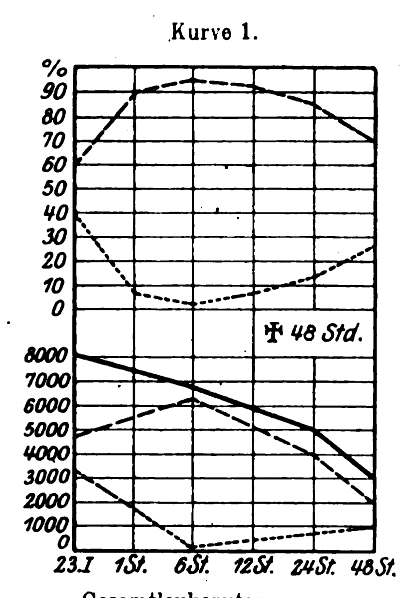
Meerschwein 45. Bestrahlt: 1 Stunde, 7 Entladungen. Iontoquantimeter Dr. Szilard. Filter 10 mm Aluminium. Distanz 10 cm. Getötet nach 48 Stunden. Gewicht 450 g.

Blutveränderungen:

Vor der Bestrahlung:
Erythr. 4 Mill., Hgb. 70 pCt., Leuk. 8100.

	Neutr.	Lymph.	Eos.	Mon.	Mast.	Neutr.	Lymph.	Gesamtz.
	57,9	40,9	0,6	0,6	0	4600	3200	8100
Nach der Bestrahlung:								
1 Std.	90,4	7,2	1,9	0,5	0			
6 „	94,5	4,4	0,6	0,5	0	6300	300	6800
12 „	92,5	6,5	0,4	0,6	0			
24 „	86,1	12,7	0,5	0,7	0	4300	600	5000
48 „	73,4	26,2	0	0,4	0	2100	900	3000

Kurve 1.



—— Gesamtleukozyten,
– – Polymorphkernige Leukozyten,
- - - - Lymphozyten.

Als Folge der Bestrahlung zeigt sich ein zunehmender Schwund der weissen Blutzellen. Relativ tritt eine Zellvermehrung im Sinne einer neutrophilen polynukleären Leukozytose ein, die in der 6. Stunde den Höhepunkt erreicht. Entsprechend sind die Lymphozyten hochgradig vermindert. Eos., Mon. sind kaum beeinflusst.

Sektionsbefund: Bauchhöhle frei von Exsudat. Keine Zeichen einer Entzündung im Darm. Dünndarm leer. Zökum enthält breiigen Kot, viel Gasblasen. Dickdarm mit geformtem Kot gefüllt. Milz ist klein, derb, von dunkelbraunroter Farbe. Uebrige Organe o. B.

Mikroskopischer Befund: Milz enthält auffallend reichlich Pigment. Die Follikel sind klein, enthalten keine ausgesprochenen Nekrosen. Die Pulpa ist mässig blutreich und enthält viel intrazelluläres Blutpigment. Peripankreatische, mesenteriale und retroperitoneale Lymphdrüsen: mässig zellreich, kleine Follikel, keine Keimzentren, keine Nekrosen. Darmschleimhaut ohne wesentliche Veränderungen. Ein grosser Dünndarmfollikel o. B. In der Lunge, in präkapillaren Gefässen stellenweise frische Thrombosen.

Meerschwein 52. Bestrahlt 2 Stunden, 14 Entladungen, Coolidgeröhre in 15 cm Abstand. 10 mm Filter Aluminium. Gewicht 435 g.

Blutveränderungen:

Vor der Bestrahlung:
Erythr. 5,2 Mill, Hgb. 80 pCt., Leuk. 20 200.

Neutr.	Lymph.	Eos.	Mon.	Mast.	Gesamtz.
67,8	30,0	0,2	1,8	0,2	20 200

Unmittelbar nach der Bestrahlung Exitus.

Die Todesursache blieb bei diesem Tier ungeklärt. Ob reine Strahlenwirkung vorlag, ist sehr fraglich. Die Sektion ergibt nur spärlichen Befund. Auffallend war eine ausgeprägte Hyperämie des ganzen Darmes, vor allem des Jejunums und des Ileums.

Mikroskopischer Befund: Die ziemlich blutreiche Milz enthält mässig viel Pigment. Die Follikel zeigen keine ausgesprochenen Veränderungen. Keine deutlichen Nekrosen. Vereinzelte Keimzentren. Ein Dünndarmfollikel zeigt kleinste Kernnekrosen. In der Follikelperipherie keine deutlichen Nekrosen. Dasselbe in einem weiteren Dünndarmfollikel, kleinste Kernzerfallserscheinungen. Ein Ileumquerschnitt zeigt einen Follikel mit gleichen Verhältnissen, Retikulumzellen treten deutlich hervor. Ein weiterer Follikel zeigt gleiche Verhältnisse.

Als Effekt der Bestrahlung mit 7 Ladungen zeigt sich ein während 2 Tagen bis zur Tötung fortschreitender Rückgang der Gesamtzahl der Leukozyten, wobei aber mit dem Höhepunkt nach 6 Stunden eine hochgradige Zellverschiebung im Sinne einer polynukleären neutrophilen Leukozytose zustande kommt. Deutliche Zellveränderungen wurden am Darm nicht gefunden. Bei 2 Stunden Bestrahlung, mit 14 Entladungen sind gleich nach der Bestrahlung eben erkennbare Kernzerfallserscheinungen in den Follikelapparaten des Darmes vorhanden. Der Darm selbst zeigt keine deutlichen Veränderungen.



Gruppe II.

In dieser Gruppe wurden 3 Tiere mit den Dosen von 14 und 15 Entladungen bestrahlt. Der Erfolg der Bestrahlung wurde abgewartet. Meerschwein 91 starb am 7. Tage, Meerschwein 94 am 9. Tage nach der Bestrahlung. Letzteres unter den Zeichen eines Darmkatarrhs. Meerschwein 72 lebte noch 23 Tage, Durchfälle bestanden hier nicht.

Meerschwein 72. Bestrahlt 2 Stunden, 14 Entladungen, Filter 10 mm Aluminium, Coolidgeröhre 15 cm Distanz. Gewicht 500 g. Tod nach 23 Tagen.

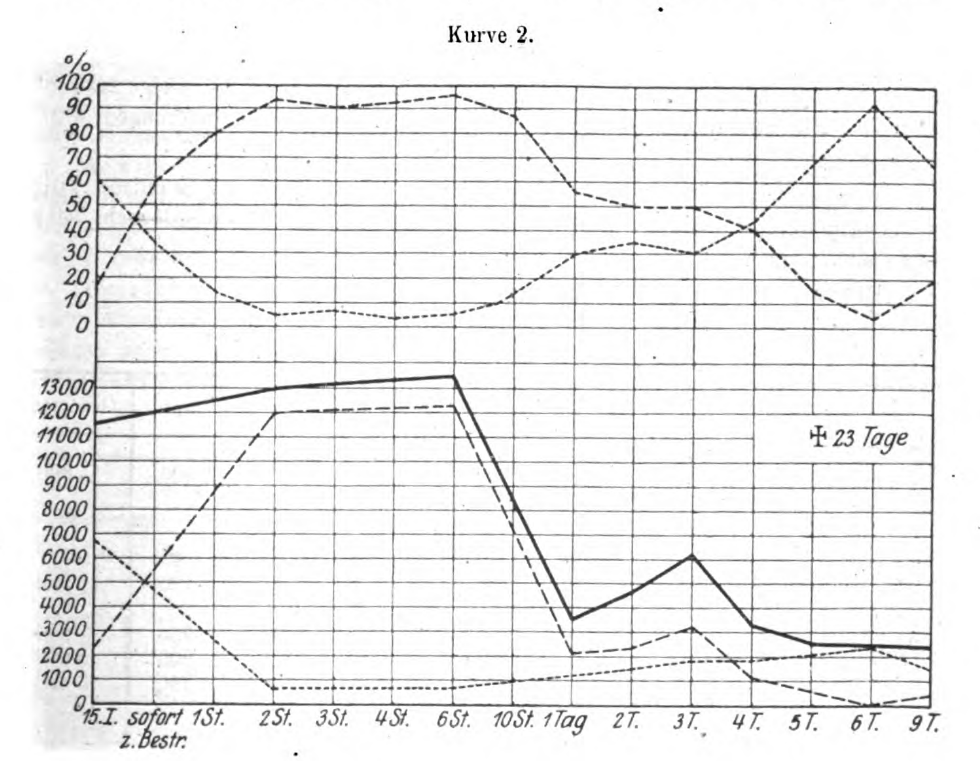
Blutveränderungen:

Vor der Bestrahlung:

Erythr. 4,7 Mill., Hgb. 90 pCt., Leuk. 11 400.

	Neutr.	Lymph.	Eos.	Mon.	Mast.	Neutr.	Lymph.	Gesamtz.
	28,8	60,4	15,9	1,9	1,0	2 200	6 800	11 400
Nach der Bestrahlung:								
sofort	63,9	32,1	1,5	1,5	1,0			
1 Std.	82,9	15,2	0,3	1,4	0,2			
2 „	94,2	5,1	1,2	0,3	0,2	11 800	630	12 600
3 „	90,7	7,4	0,2	1,7	0			
4 „	94,2	5,2	0	0,4	0,2			
5 „	95,1	4,9	0	0	0			
6 „	95,0	5,0	0	0	0	12 300	650	13 000
10 „	86,0	13,2	0,5	0,3	0			
24 „	55,8	32,4	10,4	0,4	1,0	2 100	1 200	3 900
2 Tage	51,2	36,6	10,4	1,2	0,6	2 400	1 700	4 800
3 „	51,0	32,9	14,5	1,1	0,5	3 100	1 900	6 200
4 „	42,6	46,3	8,7	1,8	0,6	1 500	1 600	3 600
5 „	22,1	72,3	3,5	1,8	0,3	500	2 000	2 800
6 „	4,5	93,7	0,9	0	0,9	100	2 400	2 600
9 „	26,2	66,7	5,0	1,5	0,6	600	1 500	2 400

Kurve 2.



Das weisse Blutbild wurde bis zum 9. Tag verfolgt. Wider Erwarten starb das Tier am 23. Tage nach der Bestrahlung. Schon nach Abschluss der 2stündigen Bestrahlung zeigt sich eine deutliche Zellverschiebung im Sinne einer neutrophilen Leukozytose, die ihren Höhepunkt wieder in der 6. Stunde erreicht. Die Gesamt-Leukozytenzahl steigt. Alsbald tritt aber ein starker Leukozytensturz ein, der nach 24 Stunden weniger als ein Drittel der Leukozytenzahl in der 6. Stunde erreicht. Die Neutrophilen sinken von der Höhe von 95 pCt. auf 55,8 pCt., von 12300 auf 2100 absolut. Die Gesamtzahl der Weissen sinkt in den folgenden Tagen mit Schwankungen weiter und hält sich vom 5.—9. Tag auf der Höhe von 2800—2400. Relativ treten mit dem Sinken der Neutrophilen die Lymphozyten vermehrt auf, bis zu 93,6 pCt. am 6. Tage bei nur 4,5 pCt. Neutrophilen. Die Eosinophilen, auf der Höhe der Leukozytose mit den Mastzellen verschwunden, treten wieder in wechselnder Zahl auf. Die grossen Mononukleären werden auf der Höhe der Leukozytose ebenfalls vermisst und erscheinen später nur in sehr geringer Zahl wieder, zeigen also keinerlei reaktive Veränderungen. Am 9. Tage ist bei starker Leukopenie das relative Zahlenverhältnis vor der Bestrahlung ungefähr wieder erreicht.

Meerschwein 72 zeigte am 15. Tage leichten Haarausfall und zwar an der bestrahlten Unterbauchseite. Der Haarausfall nahm stetig zu. Das Tier magerte stark ab. Am 18. Tage trat an bezeichneter Stelle ein leichtes Erythem auf, es entwickelte sich eine Dermatitis. Am 23. Tage ist das Tier verendet. Durchfälle traten nicht auf. Das Gewicht sank von 500 auf 330 g.

Sektionsbefund: Die verschiedenen Darmabschnitte zeigen normale Füllung. Nirgends Zeichen einer Entzündung oder Degeneration. Milz ist von normaler Grösse, braunroter Farbe, weicher Konsistenz. Uebrige Organe zeigen nichts Krankhaftes.

Mikroskopischer Befund: Milz: in den Follikeln keine Nekrosen, sie sind zellreich und zeigen durchaus normales Bild. Die mässig zellreiche Milz der Pulpa ohne myeloide Einlagerungen, mässig Pigment. Magen o. B. Dünndarmquerschnitte zeigen zellreiche Follikel ohne Nekrosen. Die Schleimhaut zeigt nirgends krankhafte Prozesse. Kolonquerschnitte ebenfalls zahlreiche Follikel ohne Nekrosen, ebenso Schleimhaut ohne Nekrose. Dickdarmquerschnitt mit gut erhaltener Schleimhaut; der Follikel ist gut erhalten, ohne Nekrosen. Lunge, Niere, Leber o. B. Bakteriologischer Blutbefund negativ.

Der Tod trat, da besondere Organveränderungen fehlten, wohl infolge toxischer Wirkung und zunehmender Kachexie ein. Auf Knochenmarksveränderungen wurde nicht untersucht.

Meerschwein 91. Bestrahlung: Dosis 15 Entladungen in 2 Stunden. Filter 10 mm Aluminium. Distanz 10 cm. 3 Entladungen waren ungefiltert. Gewicht 540 g. Tod nach 7 Tagen.

Blutveränderungen:

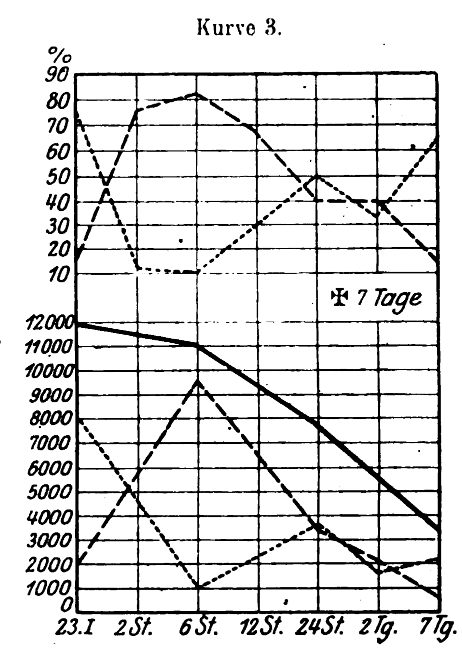
Vor der Bestrahlung:
Erythr. 4,7 Mill., Hgb. 80 pCt., Leuk. 11 800.

	Neutr.	Lymph.	Eos.	Mon.	Mast.	Neutr.	Lymph.	Gesamtz.
	17,9	71,1	10,0	1,0	0	2 000	8 300	11 800
Nach der Bestrahlung:								
2 Std.	77,7	15,7	4,2	1,9	0,5			
6 „	84,5	13,7	0,9	0,9	0	9 400	1 400	11 200
12 „	64,6	29,8	5,3	0,3	0			
24 „	41,2	50,2	6,6	1,7	0,3	3 200	3 900	7 800
2 Tage	40,2	33,2	25,2	1,4	0	2 200	1 900	5 600
7 „	15,0	67,8	1,5	15,9	0,7	500	2 500	3 600

Tod nach 7 Tagen. Gewicht 430 g.

Die polynukleäre Leukozytose ohne Erhöhung der Gesamtzahlen erreicht in der 6. Stunde ihren Höhepunkt. Sie geht dann stetig bis zum tödlichen Ende zurück. Die Lymphozyten fallen anfangs sturzartig bis zur 6. Stunde und steigen dann wieder prozentual an. Die Verminderung der Gesamtzahl ist progressiv. Am Todestag (7. Tag) stellt sich trotzdem relativ das normale Blutbild wieder ein. Eosinophile, Mastzellen und grosse Mononukleäre zeigen sehr wechselndes relatives Verhalten. Am Todestage sind die Mononukleären beträchtlich erhöht.

Kurve 3.



Am 6. Tage zeigte das Tier geringe Fresslust und sass ruhig in einer Stallecke. Am 7. Tage war es vollständig benommen, nur bei Druck auf den Knochen zeigt das Tier Schmerzäusserungen. Nach vorausgehender Untertemperatur von 32 Grad ist das Tier am 7. Tage verendet. Das Gewicht sank von 540 auf 430 g.

Sektionsbefund: In der Bauchhöhle leicht vermehrte Flüssigkeit. Der obere Darmabschnitt ist etwas hyperämisch. Dünndarm leer, Dickdarm breiig gefüllt, Rektum enthält geformten Kot. Die Milz ist von normaler Grösse, derb und dunkelrot. Die grosse Leber enthält verstreute submiliare Abszesse. Uebrige Organe o. B.

Mikroskopischer Befund: Milz: Pulpa mässig blutreich, enthält intrazelluläres Pigment. Die zahlreichen, z. T. atrophischen Follikel zeigen keine Nekrosen. Keine myeloide Einlagerungen. Dünn- und Dickdarm ohne deutlich hervortretende Veränderungen. Ein grosser Dünndarmfollikel im Zustand diffuser Hyperplasie (offenbar reaktiv) enthält keine Nekrosen. In einem anderen Follikel ebenfalls keine Nekrosen. In der Leber submiliare nekrotische Herde, offenbar embolisch bedingt. Gefässe unverändert. In der Lunge stellenweise blutige Anschoppung und Blutaustritt in die Alveolen.

Bakteriologischer Befund: Am 6. Tage sterile Blutentnahme durch Herzpunktion und Blutausstrich auf Endoplatte. Befund negativ. Unmittelbar nach dem Tode erneute Blutentnahme und Ausstrich auf Endoplatte. Nach 24 Stunden sind nur Kokken gewachsen.

Meerschwein 94. Bestrahlung: Dosis 15 Entladungen in 3 Stunden. Filter 10 mm Aluminium. Distanz 10 cm. 3 Entladungen waren ungefiltert. Tod nach 9 Tagen nach Enteritis. Gewicht 530 g.

Blutveränderungen:

Vor der Bestrahlung:
Erythr. 4,9 Mill., Hgb. 90 pCt., Leuk. 6600.

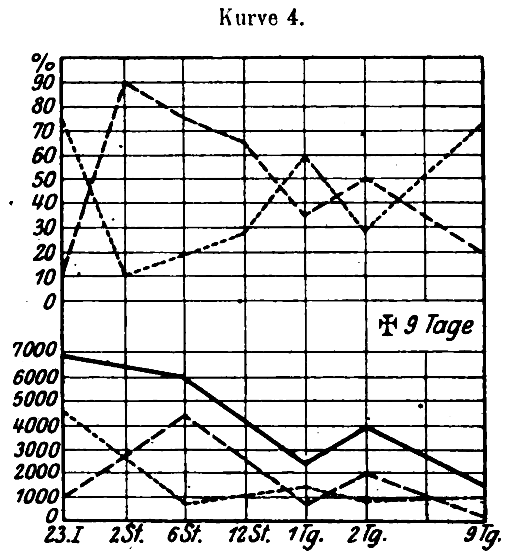
	Neutr.	Lymph.	Eos.	Mon.	Mast.	Neutr.	Lymph.	Gesamtz.
	19,5	70,5	8,4	0,8	0,8	1200	4600	6600
Nach der Bestrahlung:								
2 Std.	86,4	10,4	2,8	0,3	0,1			
6 „	77,9	18,9	2,2	1,0	0	4600	1000	6000
12 „	88,2	28,6	2,2	1,0	0			
24 „	33,5	60,9	3,7	0,5	2,3	900	1500	2600
2 Tage	50,2	32,6	14,5	2,4	0,3	2100	1300	4300
9 „	21,2	76,3	0	2,5	0	300	1300	1700



Gewicht am Todestag (9. Tag) 470 g.

Die leukozytäre Zellverschiebung erreicht schon in der 2. Stunde den Höhepunkt. Das Verhalten der Neutrophilen und Lymphozyten entspricht denen der früheren Fälle. Eosinophile sind anfangs vermindert, am 2. Tage vermehrt und terminal verschwunden. Mononukleäre und Mastzellen zeigen geringe Schwankungen. Die Gesamtzahl ist mit einzelnen Schwankungen progressiv vermindert.

Kurve 4.



Meerschwein 94 zeigte am 7. und 8. Tage verändertes Verhalten. Das Tier kauert dauernd mit gesträubten Haaren in einer Stallecke und zeigt geringe Fresslust. Durchfälle stellen sich ein, die terminal blutig schleimigen Charakter annahmen. Am 9. Tage (Todestag) hatte das Tier eine Temperatur von 35⁰. Der Stuhl enthält viel Schleim- und Blutkörperchen.

Sektionsbefund: In der freien Bauchhöhle ziemlich viel Flüssigkeit. Der ganze Darm ist ödematös. Magen gefüllt. Der hyperämische Dünndarm enthält viel Schleim. Kolon mässig breiig gefüllt. An einer Stelle wird ein runder geschwüriger Zerfall angetroffen. Das Geschwür ist blutig belegt. Dickdarm enthält nur schleimigen dünnen Inhalt. Lunge, Leber, Niere o. B. Am Herzen sieht man eine punktförmige Verletzung nach Herzpunktion (s. unten). Milz ist klein, derb, dunkelrot.

Mikroskopischer Befund: Die Milz enthält kleine Follikel ohne Keimzentren. In der mässig blutreichen Pulpa ziemlich viel intrazelluläres Pigment. Nirgends Nekrosen. Vor allem in der Nähe atrophischer Follikel sind vereinzelte grosse myeloide Zellen. Dünndarm: hyperämische Schleimhaut, keine Nekrosen. Ein solitärer Dünndarmfollikel o. B. ebenso Schleimhaut. In einem grossen flachen Dünndarmfollikel gleiche Verhältnisse. Im Magenfundus leichter Blutaustritt auf der Höhe der Schleimhaut, ganz geringe follikuläre Bildungen. Dickdarmgeschwür: Schleimhaut ganz nekrotisch zerfallen, Submukosa und Zwischenmuskelgewebe blutig imbibiert. In der Umgebung starke Schleimzellenbildung. In der weiteren Umgebung des Geschwürs Schleimhaut sonst gut erhalten. Erythrozyten auf dem Geschwürsgrund. Keine deutlichen Beziehungen zu einem Follikel. Im ganzen Dickdarm vermehrte Schleimzellbildung. Schleimiger Katarrh.

Bakteriologischer Befund: Am 6. Tage nach der Bestrahlung sterile Blutentnahme durch Herzpunktion (s. oben). Ausstrich auf Endoplatte. Die Platte blieb steril. Am 9. Tage unmittelbar nach dem Tode erneute Herzpunktion. Ausstrich auf Endoplatte. Nach 24 Stunden sind kleine rote Kolonien gewachsen. Nach der Untersuchung Kokken.

Von den 3 Tiere dieser Versuchsreihe, die mit 14 und 15 Entladungen 2 Stunden bestrahlt wurden, starben Meerschweinchen 91 und 94 am 7. resp. 9. Tage nach der Bestrahlung, das erste Meerschweinchen 72 am 23. Tage. Die Blutveränderungen sind denen der 1. Reihe ähnlich, ohne oder doch ohne erhebliche Leukozytenvermehrung tritt eine Zellverschiebung im Sinne einer neutrophilen Leukozytose auf, die ihren Höhepunkt in der 6. Stunde nach der Bestrahlung erreicht. Dann sinkt relativ



die Zahl der Polynukleären, die der Lymphozyten steigt; nach einigen Tagen ist ungefähr das ursprüngliche Zahlenverhältnis wieder erreicht. Die Gesamtzahl der Leukozyten stellt sich aber nicht wieder her. Es kommt vielmehr zu fortschreitender Verminderung der Zellproduktion an das Blut. Bei erheblicher Leukopenie von 2400 gegen 11400 vor der Bestrahlung am 9. Tage bei Meerschweinchen 72, von 3600 gegen 11800, 1700 gegen 6900 bei Meerschwein 91 und 94, tritt das tödliche Ende am 23. 7. und 9. Tage ein. Die Zellverminderung ist also progressiv. Die leukozytotische Blutzellverschiebung als direkte Bestrahlungsfolge wird dadurch aber nicht verhindert, ebenso wenig die für ihren sekundären Ablauf charakteristischen Veränderungen. Anatomische Veränderungen wurden im 1. Fall mit Tod nach 23 Tagen an den inneren Organen ganz vermisst. Der Darm wies keinerlei erkennbare Veränderungen auf. Durchfälle waren nie aufgetreten. Haarausfall und eine geringe Dermatitis an der bestrahlten Hautpartie waren die einzigen sichtbaren Bestrahlungsfolgen. Trotz Nahrungsaufnahme magerte das Tier um ein Drittel des Körpergewichtes ab und ging anscheinend an Inanition zu Grunde. Beim 2. Tier, Meerschweinchen 91, nahm am 6. Tage die Fresslust ab, es trat starke Untertemperatur ein und das Tier ging unter Zeichen von Benommenheit mit einem Gewichtsverlust von einem Fünftel des Körpergewichts am 7. Tage zu Grunde. Durchfall fehlte auch hier. Typische Darm- oder sonstige Veränderungen, abgesehen von einer Hyperämie des Dünndarms und leicht vermehrter Flüssigkeit in der Bauchhöhle, wurden vermisst. Das 3. Tier (Meerschwein 94) zeigte am 7. und 8. Tage geringe Fresslust. Es traten dann Durchfälle auf, die einen blutig-schleimigen Charakter annahmen. Bei Untertemperatur trat am 9. Tag der Tod ein. Der Darm war hyperämisch und etwas ödematös. Die Flüssigkeit in der Bauchhöhle war vermehrt. Im ganzen Dickdarm fand sich schleimiger Katarrh, sowie ein schon makroskopisch deutliches Geschwür mit Nekrose der ganzen Schleimhaut. Im Dünndarm wurden dagegen anatomische deutliche Veränderungen vermisst.

Die stärkere Bestrahlung des Abdomens mit 15 Entladungen für die Dauer von 3 Stunden ist also für Meerschweinchen tödlich. Sie ist begleitet von einem progressiven Schwund der weissen Blutzellen und schweren Ernährungsstörungen. Darmveränderungen mässigen Grades können auftreten oder fehlen. Der Tod kann innerhalb 1—2 Wochen eintreten, oder das Leben bis in die 3. Woche erhalten bleiben.

Gruppe III.

Die 4 Tiere dieser Gruppe wurden mit der doppelten Strahlendosis von 30 Entladungen gegenüber der vorhergehenden Gruppe behandelt. Ein Tier wurde nach 40 Stunden getötet. Die anderen starben am 6. und 7. Tag mit den Begleiterscheinungen einer Enteritis.

Meerschwein 63. Bestrahlt: 2 Stunden und 5 Min., 30 Entladungen, Distanz 10 bis 15 cm. Filter 2 mm Aluminium. Gewicht 300 g. Nach 40 Stunden getötet.

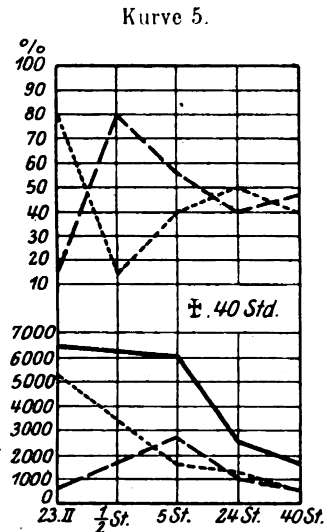
Blutveränderungen:



Vor der Bestrahlung:
Erythr. 5,5 Mill., Hgb. 80 pCt., Leuk. 6500.

	Neutr.	Lymph.	Eos.	Mon.	Mast.	Neutr.	Lymph.	Gesamtz.
	13,1	78,1	1,2	5,0	2,4	800	5100	6500
				Nach der Bestrahlung:				
1/2 Std.	75,6	14,2	3,0	6,5	0,7			
5 „	56,5	37,2	0	6,3	0	2800	1 00	5000
24 „	42.2	51,6	0	6,1	0	1000	1200	2500
40 „	47,5	45,4	1,0	6,1	0	850	800	1800

Kurve 5.



Schon nach $^1/_2$ Stunde hat die polynukleäre Leukozytose den Höhepunkt erreicht, entsprechend sind die Lymphozyten vermindert. Die Gesamtzahl sinkt schliesslich bis auf den 4. Teil. Die grossen Mononukleären bleiben relativ unverändert. Die Eosinophilen zeigen wechselndes Verhalten. Die Mastzellen verschwinden bald. Die Lymphozyten steigen relativ von der 5. Stunde.

Sektionsbefund: An den Bauchorganen keine ausgesprochenen Veränderungen. Dünndarm etwas hyperämisch. Die Milz ist von normaler Grösse, weich und von dunkelbrauner Farbe.

Mikroskopischer Befund: Die Milz enthält auffallend kleine Follikel, mit stellenweise kleinsten Kernnekrosen. Die mässig blutreiche Pulpa enthält intrazellulär gelegenes Pigment. Milztrabekel treten deutlich hervor. Dünndarmfollikel sind stellenweise gelichtet; in diesen Zonen Zellen mit kleinsten Kernnekrosen. Ein weiterer Dünndarmfollikel zeigt gleiche Veränderungen. Ein anderer desgleichen. In einem weiteren Follikel werden kleinste Gurppen nekrotisierter Zellen (Kernzerfall und -Trümmer) angetroffen. In mehreren anderen Follikeln gleiche Verhältnisse. Die Schleimhaut zeigt im übrigen keine deutlichen Veränderungen. Das Knochenmark der Wirbelkörper der unteren Wirbelsäule ist relativ zellarm, die Bluträume sind auffallend weit.

Meerschwein 65. Bestrahlt: 2 Stunden und 5 Min., 30 Entladungen, Distanz 10 bis 15 cm, Filter 2 mm Aluminium. Gewicht 360 g. Nach 6 Tagen spontaner Exitus.

Blutveränderungen:

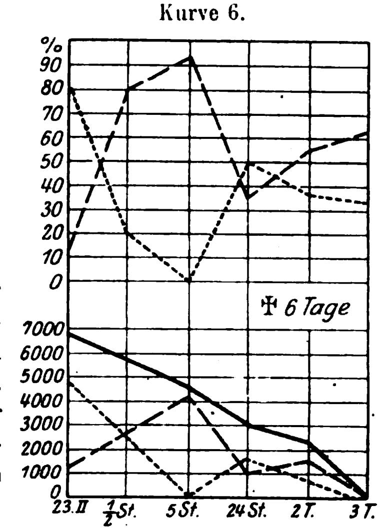
Vor der Bestrahlung:
Erythr. 4,9 Mill., Hgb. 80 pCt., Leuk. 6800.

	Neutr.	Lymph.	Eos.	Mon.	Mast.	Neutr.	Lymph.	Gesamtz.
	18,9	73,7	0,6	6,8	0	1200	4800	6800
				Nach der Bestrahlung:				
1/2 Std.	79,6	17,1	0,6	1,8	0,9			
5 „	93,5	4,6	0	1,4	0,5	4500	200	4800
24 „	35,9	50,1	0	14,0	0	1000	1500	3000
2 Tage	57,0	38,8	0	4,2	0	1400	900	2500
3 „	60,0	36,5	1,0	2,5	0	ganz wenig Weisse		
5 „	im Ausstrich vereinzelte Lymphozyten							10



Am bemerkenswertesten ist die rasche Abnahme der weissen Zellen. Schon nach 5 Stunden ist sie deutlich; am 3. Tage werden nur noch wenige weisse Zellen gefunden. Am 5. sind sie nahezu ganz verschwunden. Die relative, reaktive Zellverschiebung ist die übliche. Die neutrophile Leukozytose, eine halbe Stunde nach der 2stündigen Bestrahlung deutlich, erreicht in der 5. Stunde ihren Höhepunkt, dann folgt ein rascher Neutrophilensturz, weiter eine leichte Vermehrung. Die Lymphozyten verlaufen in entgegengesetzter Kurve. Die grossen Mononukleären sind nach 24 Stunden vorübergehend relativ vermehrt. Mastzellen treten vorübergehend bis zur 5. Stunde auf.

Kurve 6.



Das Tier ging nach mehrstündigem komatösen Zustande am 6. Tage zu Grunde. Ausgesprochene enteritische Zeichen stellten sich nicht ein. Das Gewicht sank auf 300 g.

Sektionsbefund: Ausser leichter Hyperämie des ganzen Darmtraktus keine wesentlichen Veränderungen an den Organen. Dünndarm leer. Zökum mit breiigem Kot mässig gefüllt. Im Dickdarm wenig halbfester Kot. Milz von normaler Grösse, Farbe und Konsistenz.

Mikroskopischer Befund: Milzpulpa sehr blutreich mit viel intrazellulärem Pigment, vereinzelte myeloide Zellen sind eingelagert. Die Follikel sind atrophisch, jedoch ohne deutliche Nekrosen. Magen nicht pathologisch verändert. Ein zellarmer blutreicher Dünndarmfollikel ohne deutliche Nekrosen. Einige andere Dünndarmfollikel zeigen gleiche Verhältnisse. Vereinzelte Polynukleäre sind eingelagert. Ueber einem weiteren flachen Dünndarmfollikel ist die Schleimhaut zum Teil in Desquamation begriffen. Kolonschnitt mit unverändertem Follikel zeigt in der Schleimhaut stellenweise Desquamation der obersten Schicht mit beginnendem Kern- und Zellzerfall. Drüsenschläuche zum Teil gut erhalten, zum Teil beginnende Nekrosen. Im Dickdarm vermehrte Schleimzellbildung. An einzelnen Stellen der Zirkumferenz sind die obersten Schleimhautschichten abgestossen. Im Epithel teilweise Zellnekrosen. Ein anderes Dickdarmstück zeigt bei sonst gut erhaltener Schleimhaut eine kleine Stelle, an der die oberste Schicht nekrotisiert ist. Dieser Stelle sind Bakterienhaufen aufgelagert. Die Schleimhaut ist in der unteren Schicht von Lymphozyten und vereinzelten Polynukleären durchsetzt.

Bakteriologische Blutbefunde negativ.

Meerschwein 29. Bestrohlt: Dosis 30 Entladungen in 2 Stunden 35 Minuten, 2 mm Aluminium, Distanz 10—15 cm, Gewicht 450 g, Tod am 6. Tage nach Enteritis.

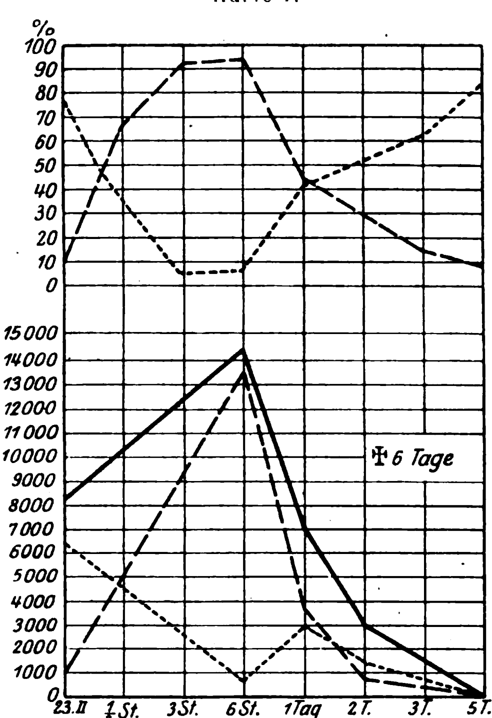
Blutveränderungen:

Vor der Bestrahlung:
Erythr. 4,9 Mill., Hgb. 80 pCt., Leuk. 6800.

	Neutr.	Lymph.	Eos.	Mon.	Mast.	Neutr.	Lymph.	Gesamtz.
	13,1	75,4	3,5	6,3	1,7	1100	6300	8400
				Nach der Bestrahlung:				
½ Std.	65,5	30,3	2,0	2,0	0,2			
3 „	93,6	5,4	1,0	0	0			
6 „	94,0	5,5	0,5	0	0	13 800	800	14 700
1 Tage	46,1	45,0	5,2	3,2	0,5	3 300	3200	7 200
2 „	32,2	54,5	7,2	6,1	0	900	1600	3 000
3 „	21,2	63,6	8,2	7,0	0			
5 „	9,9	78,6	4,0	7,5	0	20	150	200
6 „		Exitus.	Gewicht 350 g.					

Es kommt zu einer erheblichen polynukleären Hyperleukozytose mit dem Höhepunkt in der 6. Stunde. Darauf sinkt die Zahl der Polynukleären, um terminal fast ganz zu verschwinden. Unmittelbar nach der Bestrahlung kommt es zu einem Lymphozytensturz mit niedersten Lymphozytenwerten in der 3.—6. Stnnde, worauf eine Zunahme folgt. Terminal erreichen die Lymphozyten relativ normale Werte. Die Veränderungen der relativen Zahlenverhältnisse bilden sich wiederum aus, obgleich von der 6. Stunde an eine rasche Abnahme der weissen Zellen, von 14700 auf 200 innerhalb 5 Tagen statt hat, nur die Mastzellen schwinden nach einem Tage ganz. Am 5. Tage stellen sich Durchfälle ein, Temperatur ist 35,0°. Die Durchfälle steigern sich am 6. Tage und tragen profusen Charakter. Wenige Stunde vor dem Exitus ist die Temperatur 36,0°. Tod am 6. Tage. Haarausfall und Erythem traten nicht auf.

Kurve 7.



Sektionsbefund: In der Bauchhöhle kein Exsudat. Die oberen Darmabschnitte sind auffallend stark hyperämisch. Magen gefüllt o. B. Im Dünndarm und auch in den tieferen Darmabschnitten schleimiger Inhalt. Dickdarm enthält an einzelnen Stellen spärlichen breiigen Kot. Die Darmfollikel heben sich auffallend deutlich von der geröteten Darmwand ab. Mesenterialdrüsen etwas vergrössert. Milz ist klein, derb und dunkelbraunrot. Die übrigen Organe sind ohne krankhaften Befund. Im schleimigen Stuhl massenhaft Epithelien und weisse Blutkörperchen.

Mikroskopischer Befund: Milz enthält mässig viel Pigment. In der mässig blutreichen Pulpa sind vereinzelte myeloide Zellen eingelagert. Follikel klein, atrophisch. In den Mesenterialdrüsen tritt die Stützsubstanz deutlich hervor. In Follikeln und Marksträngen ausgesprochener Lymphozytenschwund, vereinzelte polynukleäre Zellen. Peripankreatische Drüse ist in den Follikeln aufgehellt. Stellenweise vereinzelte Kerntrümmer. In einem Dünndarmquerschnitt zeigt die Schleimhaut hochgradige Schleimzellbildung. Schleimhaut von Lymphozyten und Polynukleären durchsetzt. In diesen Stellen zugehörigen Drüsenschläuchen sind Schrumpfungs- und Zerfallserscheinungen der Kerne des Epithels zu sehen. Stellenweise ist das Epithel sehr niedrig, z. T. geschrumpft. An anderen Stellen der Zirkumferenz gut erhaltene Drüsenschläuche. An anderer Stelle des Dünndarms deutliche Degeneration an den Drüsenschläuchen partieller Art. Schleimhaut zum grössten Teil atrophisch. Im Follikel vereinzelte Kernschrumpfungen und Kernzerfall. Weitere Dünndarmstelle mit mässigem schleimigen Katarrh, Abstossung der obersten Epithelschichten der Drüsenschläuche. Ein solitärer Follikel ist relativ klein, zellarm und mit Polynukleären durchsetzt. Ileumschnitt: vor allem über einem Follikel schleimiger Katarrh mit Abstossung der degenerierten oberen Schleimhautschicht, dasselbe auch in der ganzen Zirkumferenz. Im Follikel Kernschrumpfung und Zerfall. Weitere Ileumstelle gleiches Bild, unter dem Follikel etwas Oedem. Ein ziemlich blutreicher grosser Follikel: in



der Submukosa fleckweise Herde mit deutlichem Kernzerfall oder Schrumpfungserscheinungen. Drüsenschläuche sind undeutlich zu erkennen, vereinzelte ausgetretene rote Blutkörperchen, im ganzen wenig Polynukleäre. Grosser Follikel im Kolon von tiefen Drüsenschläuchen unterbrochen, besonders über dem Follikel mässiger Katarrh. In den alten Follikelzentren tritt das Stützgewebe deutlich hervor. Ueber einem flachen Follikel im Kolonanfang besteht starker schleimiger Katarrh und z. T. Desquamation des Epithels. Teile der Schleimhaut nekrotisiert, kernlos. Stellenweise ungeheure Mengen Bakterien aufgelagert, besonders an Stellen mit degenerierter Schleimhaut. Die Bakterien sind teilweise bis in die Submukosa vorgedrungen. Kolonschnitt: Schleimhautstruktur ist nicht deutlich erkennbar. Oberhalb eines breit angelegten Follikels nekrotische Gewebsauflagerungen, z. T. massenhafte Bakterien (Stäbchen). Unter dieser Stelle ist das Gewebe aufgelockert, mit Lymphozyten, auch Polynukleären durchsetzt, ferner reichliches Blutpigment. Stellenweise Andeutung von Drüsenschläuchen mit geschrumpften Kernen. Dickdarmquerschnitt mit guterhaltener Schleimhaut, auch Kutikularsaum gut erhalten. Weiterer Dickdarmquerschnitt mit flachem mässig zellreichem Follikel. In der Zirkumferenz schleimiger Katarrh mit schleimiger Umwandlung des Epithels, am stärksten ausgeprägt über und in der Nachbarschaft des Follikels. Im Rektum kaum Katarrh. Ein kleiner Follikel ist ohne Besonderheiten. Magen, Niere, Lunge, Leber o. B. Das Knochenmark vom Wirbelkörper zeigt in dem Retikulum nur vereinzelte myeloide Zellen und kernhaltige Rote. Die Bluträume sind stark mit Erythrozyten gefüllt. Es besteht erhebliche Markatrophie.

Bakteriologischer Befund: Unmittelbar nach dem Verenden des Tieres wurde durch Herzpunktion Blut zur Kultur entnommen. Vom Stuhl wurde ebenfalls eine Kultur angelegt. Jeweils Ausstriche auf Endoplatte. Nach 24 Stunden auf der Blut- und Stuhlplatte reichlich Kolonien gewachsen. Danach jeweils Anlegen einer Reinkultur auf Schrägagar, wo weissliche Kolonien angehen. Mikroskopisch sind Kurzstäbchen zu sehen mit Eigenbewegung. Sie sind Gram negativ. Danach Weiterzüchtung auf Differentialnährböden. Nach 24 Stunden zeigt sich folgendes Ergebnis. Für Blut- und Stuhlkultur das gleiche: Endoplatte: rote Kolonien; Schrägagar: weissliche Kolonien. Drigalski-Conradi: rote Kolonien. Lackmusmolke: gerötet. Milch: geronnen. Traubenzuckerbouillon: starke Gärung. Traubenzuckeragar: starke Gärung. Mikroskopisch: Kurzstäbchen mit Eigenbewegung. Färbung: Gram negativ. Diagnose: Kolibazillen sowohl im Stuhl, als auch im Blut. Es sind demnach Darmbakterien in das Blut eingewandert.

Meerschwein 86. Bestrahlung: Dosis 30 Entladungen in 2 Stunden 35 Min., Filter 2 mm Aluminium. Distanz 10—15 cm. Gewicht 410 g. Tod nach 7 Tagen mit Enteritis.

Blutveränderungen:

Vor der Bestrahlung:

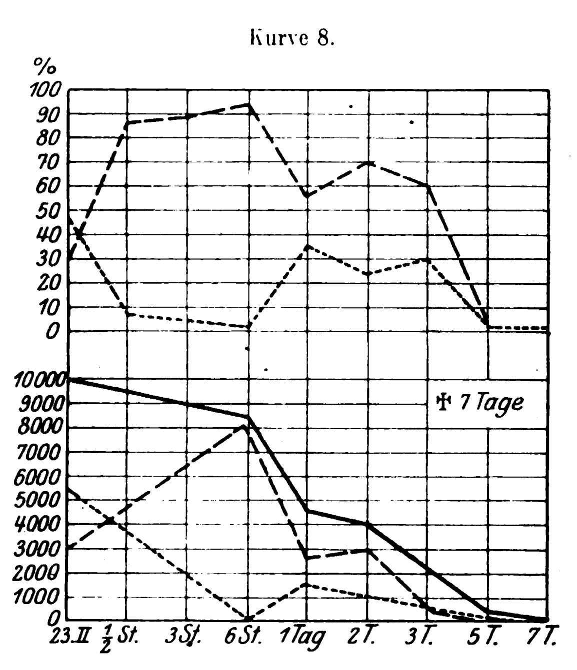
Erythr. 4,7 Mill., Hgb. 80 pCt., Leuk. 9800.

	Neutr.	Lymph.	Eos.	Mon.	Mast.	Neutr.	Lymph.	Gesamtz.
	29,3	59,2	5,4	5,4	0,7	2800	5700	9800
Nach der Bestrahlung:								
1/2 Std.	87,5	9,2	0,8	1,7	0,8			
3 „	89,4	5,7	2,9	1,3	0,7			
6 „	94,7	2,2	2,2	0,9	0,0	8000	150	8600
1 Tg.	56,5	33,4	4,1	6,0	0,0	2500	1500	4500
2 „	70,0	25,0	2,5	2,5	0,0	2800	1000	4000
3 „	60,3	33,4	5,1	1,2	0,0	wenig weisse		
5 „	ganz vereinzelte Lymphozyten							200
7 „	selten ein Lymphozyt							100

Exitus. Gewicht: 340 g.

Bis zur 6. Stunde dauert die polynukleäre Leukozytose an, um dann langsam zurückzugehen. Der Lymphozytensturz erreicht entsprechend bis zur 6. Stunde die grösste Tiefe. Die leukozytotische Blutveränderung bleibt relativ in mässigem Grade, die zunehmenden Zahlen der Lymphozyten bis zum 3. Tage bestehen. Die Gesamtzahlen nehmen rasch ab. Am 5. Tage sind nur noch vereinzelte Lymphozyten nachweisbar, die anderen weissen Zellformen werden ganz vermisst. Eosinophile und grosse Mononukleäre zeigen wechselndes Verhalten im relativen Zahlenverhältnis. Die Mastzellen schwinden vou der 6. Stunde an nach der Bestrahlung ganz. Das Meerschwein zeigt erst kurz vor dem Tode verändertes Verhalten. Am 6. Tage stellen sich Durchfälle ein. Das Tier sitzt dauernd mit gesträubten Haaren in einer Stallecke. Temperatur: 37,0 Grad. Nach mehrstündigem komatösem Zustande und profusen Durchfällen ist das Tier am 7. Tag verendet. Gewicht: 340 g. Im schleimigen Stuhl sind viele Epithelien und weisse Blutkörperchen. Hautveränderungen wurden nicht bemerkt.

Kurve 8.



Sektionsbefund: In der Bauchhöhle keine vermehrte Flüssigkeit. Auffallend ist der grosse Gasgehalt des Darmes, der im ganzen stark hyperämisch ist. Beim Durchschneiden des Darmes an verschiedenen Stellen quillt z. T. mit Kot vermengte schleimige Masse hervor. Dickdarm enthält nur wenig flüssig schleimigen Kot. Ueberall treten die Darmfollikel deutlich hervor. Mesenterialdrüsen sind vergrössert. Milz: auffallend klein, dunkelbraun, von derber Konsistenz.

Mikroskopischer Befund: Milz: Pulpa ist pigmentreich, Pigment fast nur intrazellulär neben vereinzelten phagozytierten Erythrozyten. Die zellreiche Pulpa ist mässig blutreich. Die kleinen atrophischen Follikel enthalten keine Keimzentren, keine deutlichen Nekrosen. Peripankreatische Drüse hat mässigen Zellgehalt, kleine Follikel, keine deutlichen Nekrosen. Mesenterialdrüsen relativ zellarm, nur angedeutete Follikel ohne Nekrosen. Hoden: Spermatogenese erhalten, ausser stellenweiser Desquamation von Spermatogonien, auch in den Sammelgängen sichtbar. Die Dünndarmfollikel von 5 verschiedenen Abschnitten zeigen z. T. einfache Atrophie, z. T. Invasion von polymorphkernigen Leukozyten, nirgends deutliche Nekrosen. Ein Dünndarmfollikel ohne deutliche Nekrosen, stellenweise geringer Zellgehalt mit Auflockerung des Gewebes. Vereinzelte Polynukleäre. In der angrenzenden Schleimhaut beginnende Nekrosen. Dünndarmstück mit kleinem flachem Follikel, der atrophisch ist, zeigt über dem Follikel nekrotisierte Schleimhaut, die in der weiteren Zirkumferenz mit Schleim bedeckt ist. Das Bindegewebsstroma an der erkrankten Stelle ist ödematös, z. T. auch beginnende Kernnekrose. Ein Dünndarmschnitt ohne Follikel zeigt in den tieferen Schichten der Schleimhaut starke Schleimbildung, z. T. auch Kernnekrosen. In der obersten Schleimhautschicht Kerne blasig gequollen. Die Epithelschicht und Submukosa ist von Lymphozyten und spärlichen Polynukleären durchsetzt. Ein weiterer Dünndarmschnitt zeigt leichten schleimigen Katarrh. In etwa einem Achtel der Zirkumferenz Kernnekrosen, Schleimhaut z. T. zugrunde ge-



gangen, geringe leukozytäre Infiltration. An einer anderen Stelle Kernschrumpfung, Nekrose und Abstossung der obersten Teile der Schleimhautschicht ohne lympho- und leukozytäre Infiltration. Ileum: z. T. Nekrosen in der Schleimhaut. Eine andere Stelle zeigt lympho- und leukozytäre Infiltration der obersten Schleimhautschicht, in vereinzelten Drüsenschläuchen Zelldegeneration und Desquamation mit eingestreuten Polynukleären. Kolon: im Ganzen Schleimhautgefüge erhalten, an einer Stelle in der Submukosa ein relativ zellarmes, kleines, follikelähnliches Gebilde. In den Stützzellen reichlich gelbliches Pigment, auch in lymphoiden Zellen (anscheinend stark atrophische alte Follikelteile). Dickdarmschnitt: mit gut erhaltener Struktur, starke Schleimzellbildung, ganz vereinzelte partielle Degenerationen von Drüsenschläuchen. Andere Stellen sind von Polynukleären durchsetzt: auch stellenweise beginnende Desquamation. Tiefere Stelle im Dickdarm zeigt schleimige Umwandlung und Degeneration von Epithelzellen, starken schleimigen Katarrh. Im Rektum mässiger schleimiger Katarrh. Magenfundusgebiet mit gut erhaltener Schleimhaut ohne Katarrh. Niere, Leber, Lunge nichts Besonderes. In verschiedenen Teilen des Knochenmarkes (bestrahlte Teile) Nester von myeloiden Zellen an den Knochenmarksbälkchen. Blutgefässe sind mit Erythrozyten stark gefüllt. Mässige Zahl von kernhaltigen Roten. Im ganzen hochgradige Atrophie.

Bakteriologischer Befund: Unmittelbar nach dem Verenden des Tieres wurde durch Herzpunktion Blut zur Kultur entnommen. Ebenfalls wurde der Stuhl bakteriologisch untersucht. Von Blut und Stuhl Ausstriche auf Endoplatte. Nach 24 Stunden sind kleine rote Kolonien angegangen. Nach weiteren 24 Stunden jeweils Ueberimpfung auf Schrägagar. Nach einem Tage sind weissliche Kolonien angegangen, die mikroskopisch gramnegative Kurzstäbchen ergeben. Die Kulturen wurden nun weiter verfolgt auf Differenzialnährböden. Es ergab sich folgender Befund:

	Blut	Stuhl
Endoplatte	nicht gewachsen	rote Kolonien, später blau
Schrägagar	„ „	weissliche Kolonien
Drigalski-Conradi	„ „	rot zu blauen Kolonien
Lackmusmolke	unverändert	Rötung
Milch	„	geronnen
Traubenzuckerbouillon	Gärung	Gärung
Traubenzuckeragar	„	„
Beweglichkeit	vorhanden	vorhanden
Gramfärbung	negativ	negativ
Form	Kurzstäbchen	Kurzstäbchen

Eine 2. Versuchsreihe ging von den Mutterplatten aus. Uebertragung der Kulturen von Blut und Stuhl auf folgende Nährböden:

	Blut	Stuhl
Schrägagar	weissliche Kolonien	weissliche Kolonien
Malachitgrün	nichts gewachsen	Kolonien gewachsen
Drigalski-Conradi	Kolonien, zarte Rötung	rote Kolonien
Bouillon	leichte Trübung	Trübung Karmhaut
Lackmusmolke	unverändert	Rötung, Trübung
Neutralrot (Traubenzucker	Gasbildung und Fluoreszenz	Gasbildung und Fluoreszenz
Barsikow I (Traubenzucker)	leichte Rötung, klar	Rötung, Trübung
Barsikow II (Milchzucker)	Rötung, klar	„ „
Milch	nicht geronnen	geronnen
Beweglichkeit	vorhanden	vorhanden
Gramfärbung	negativ	negativ
Form	Stäbchen	Stäbchen

Durch den erkrankten Darm (Desquamativkatarrh und Follikelschädigung) sind Darmbakterien in den Organismus eingewandert.



Die stärkere Bestrahlung mit 30 Entladungen führt demnach nach 6—7 Tagen spontan zum Tode. Die Tiere magern rasch ab, terminal stellen sich z. T. heftige Durchfälle ein. Die zweistündige Bestrahlung führt zu einer rasch einsetzenden neutrophilen Leukozytose, die meist um die 6. Stunde nach der Bestrahlung den Höhepunkt erreicht. Die relative Zahl der Lymphozyten ist entsprechend hochgradig vermindert. Die Gesamtzahlen können, wie bei Me. 29, am 1. Tage ansteigen, in der Regel nehmen sie schon kurz nach der Bestrahlung an Zahl ab. Weiter zeigt sich eine rapide Abnahme der weissen Zellen, so das sie terminal nahezu ganz aus dem Blutbilde verschwinden. Vorher zeigt sich aber deutlich die Tendenz zur Rückkehr der relativen Zahlenverhältnisse der einzelnen Zellarten auf die Ausgangswerte vor der Bestrahlung. Der periphere Zellschwund ist im Knochenmark von einer deutlichen Atrophie der kernhaltigen Zellen begleitet. Auch Milz und Lymphdrüsen lassen Zeichen von Atrophie und Inaktivität, was die lymphozytäre Zellproduktion betrifft, erkennen.

Die Darmveränderungen sind nach 40 Stunden durch leichten Kern- und Zellzerfall in den follikulären Apparaten gekennzeichnet. Die Epithelien der Darmschleimhaut zeigen keinerlei Veränderungen. Im Verlauf weiterer Tage, 5—6 Tage nach der Bestrahlung, scheinen die follikulären Veränderungen abgeklungen und ausgeglichen zu werden. Dagegen treten Degenerationserscheinungen am Darmepithel von Dünn- und Dickdarm, besonders auch im Typhlon, auf. Sie sind flächenhaft oder auf kleine Strecken lokalisiert und in sehr verschiedenem Grade bei ein und demselben Tier ausgesprochen und gekennzeichnet durch einfachen Katarrh, vereinzelte Kern- und Zellschrumpfung und Zerfall oder tiefgreifende flächenhafte Nekrosen der Schleimhaut. Ueber diesen Stellen können sich starke Bakterienhaufen ansiedeln. Leukozytäre Infiltration ist meist gering, kann bei Nekrosen nahezu fehlen. Bakterien können bis zur Submukosa vordringen. Eine zweifelfreie Beziehung der Darmveränderungen zu initialen Follikelschädigungen liess sich aus Sitz und Art der anatomischen Schleimhautläsionen nicht ableiten. Geringe follikuläre entzündliche Veränderungen schienen sekundär durch den Darmkatarrh bedingt. Der ganze Darm ist deutlich hyperämisch. Klinisch sind die Darmveränderungen durch heftig lokal auftretende Durchfälle, Abmagerung und Untertemperatur ausgezeichnet. Infolge der geschwürigen Darmveränderungen kann es zu Eindringen von Darmbakterien in die Saftströmungen und das Blut, zu Bakteriämie, kommen.

Gruppe IV.

Die beiden Tiere dieser Gruppe erhielten Bacterium prodigiosum verfüttert. Es sollte untersucht werden, ob eventuell diese Bakterien nach einer Darmschädigung in das Blut übertreten. Meerschwein 100 erhielt 30 Entladungen. Es starb nach 6 Tagen mit dem Zeichen einer Enteritis. Meerschwein 92 wurde 2 mal bestrahlt. 1. Bestrahlung: 7 Entladungen und nach 47 Tagen 2. Bestrahlung zu 30 Entladungen. Es starb 6 Tage später mit Zeichen einer Enteritis.

Meerschwein 100. Bestrahlung: Dosis 30 Entladungen in 3 Stunden bei 2 mm Aluminiumfilter und 10 cm Distanz. Gewicht 400 g. Tod nach 6 Tagen mit Enteritis.



Blutveränderungen:

Vor der Bestrahlung:
Erythr. 5,5 Mill., Hgb. 80 pCt., Leuk. 15000.

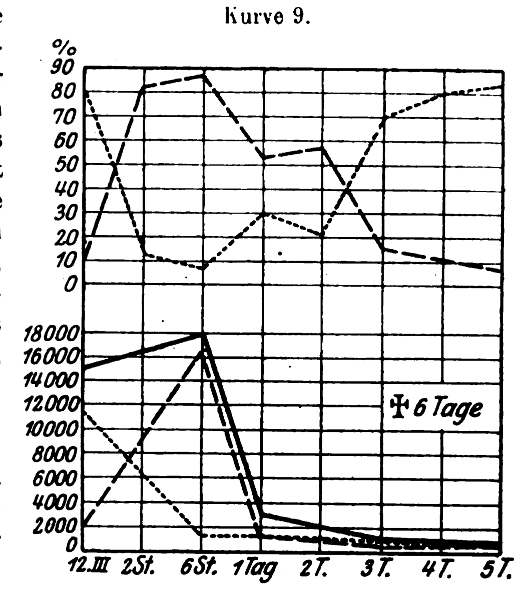
	Neutr.	Lymph.	Eos.	Mon.	Mast.	Neutr.	Lymph.	Gesamtz.
	10,4	79,3	3,4	6,9	0	1 500	11 800	15 000

Nach der Bestrahlung:

2 Std.	84,9	11,7	0,2	3,2	0	sehr viel Weisse		
6 „	89,0	9,0	0	2,0	0	16 000	15 000	18 000
24 „	53,7	30,4	9,1	6,2	0,6	1 500	900	3 000
2 Tage	58,8	21,5	10,3	9,4	0	mässig Weisse		
3 „	16,2	71,3	8,0	4,5	0	200	200	1 300
4 „	12,0	80,0	6,0	2,0	0	wenig Weisse		
5 „	7,3	84,0	2,9	5,3	0	50	600	800
6 „	Exitus. Gewicht 370 g.							

In der 6. Stunde erreicht die polynukleäre Leukozytose den Höhepunkt unter mässigem Anstieg der Gesamtleukozytenzahl. Dann folgt ein rascher Leukozytensturz, besonders die Polynukleären sinken rapid absolut und relativ bis auf geringe Reste terminal. Die Lymphozytenzahlen nehmen absolut ebenfalls rasch ab, schwinden aber vom 2. Tage langsamer als die Polynukläreu, so dass sie relativ immer stärker, bis zu 84 pCt., terminal vorherrschen. Die übrigen Zellen, Eosinophile und grosse Mononukleäre, zeigen relativ wechselnde, z. T. ziemlich hohe Werte, absolut nehmen sie ebenfalls wie die Gesamtzahlen ab. Mastzellen zeigen sich nur 24 Stunden nach der Bestrahlung vorübergehend.

Kurve 9.



Meerschwein 100 bekommt Bacterium prodigiosus per Klysma und mit der Magensonde eingeführt und zwar sowohl vor der Bestrahlung, als auch täglich nach der Bestrahlung eine Oese Reinkultur bis zum 5. Tage. Am 5. Tage stellen sich Durchfälle ein, die am 6. Tage profusen Charakter annehmen, Temperatur am 6. Tage morgens 34,5 °. Am Mittag ist das Tier verendet.

Sektionsbefund: Der Magen ist ausserordentlich stark mit dünnflüssigem Speisebrei gefüllt. Dünndarm ist stark injiziert. Im Dickdarm ist nur wenig breiiger Kot, Rektum ist leer. Milz ist klein, derb, dunkelbraunrot. Die übrigen Organe zeigen keine Veränderungen. Der Kot zeigt viel Schleim, Epithelien und weisse Blutkörperchen.

Mikroskopischer Befund: Milz enthält neben mittelgrossen, zum grössten kleine atrophische Follikel. In der mässig blutreichen Pulpa wird reichlich intrazellulär gelegenes Pigment angetroffen. Ileumschnitt mit grossem Follikel, der vereinzelte Keimzentren zeigt, hat gut erhaltene Drüsenschläuche. Ein weiterer Ileumschnitt mit zellreichem Follikel ergibt folgendes: In der Follikelgegend ist die Schleimhaut stark degeneriert, pyknotische Kerne und Kerntrümmer enthaltend. In

der übrigen Zirkumferenz starke Atrophie der Schleimhaut mit Kernschwund in den obersten Lagen. In der Follikelgegend liegen den oberen Schichten der Schleimhaut Bakterienhaufen auf. Ein etwas tiefer gelegener Schnitt zeigt starken Katarrh mit Nekrosen der oberen Schleimhautschichten. Daselbst reichlich Bakterienhaufen aufgelagert. Ein weiter unten gelegener Schnitt weist gut erhaltene Schleimhaut auf, die reichlich von Lymphozyten durchsetzt ist. In den oberen Schleimhautschichten sind beginnende Kernnekrosen. Auch hier sind Bakterienhaufen aufgelagert. In und zwischen den Drüsenschläuchen zahlreiche Polynukleäre. Kolon mit Follikel: Ueber dem Follikel ist die Schleimhaut von Lymphozyten und Polynukleären teilweise durchsetzt. Der Follikel ist stellenweise gelichtet, z. T. offenbar Neubildung von Keimzentren, dazwischen Lymphozyten mit Zeichen von Kerndegenerationen, reichlich Blutpigment. Der im ganzen gut erhaltenen Schleimhaut sind Bakterien aufgelagert. Weitere Kolonschnitte zeigen gleichartige Veränderungen. Stellenweise starker Desquamativkatarrh mit z. T. zellig durchsetzter Schleimhaut, die stellenweise in Fetzen abgestossen ist. Im Dickdarm bei gut erhaltener Schleimhaut starke Schleimzellbildung, Follikel ohne Befund, Pankreas o. B., wohlerhaltene Langerhans'sche Inseln. Knochenmark von Wirbel, Femur, Humerus: hochgradige Zellverarmung, weite Bluträume, nur vereinzelte Reste von myeloiden Zellen und kernhaltigen Roten. Die übrigen Organe zeigen keine Veränderungen. Die bakteriologische Untersuchung von Blut und Stuhl auf Bacterium prodigiosum war negativ. Im Stuhl waren nur Kolibazillen. Eine Bakterieninvasion hat nicht stattgefunden. Die Kulturen wurden im Magen- und Darmkanal zerstört.

Meerschwein 92. Erste Bestrahlung: 7 Entladungen in 1 Stunde bei 10 mm Aluminium und 10 cm Distanz. Gewicht 430 g.

Blutveränderungen:

Vor der Bestrahlung:
Erythr. 5 Mill., Hgb. 80 pCt., Leuk. 7900.

	Neutr.	Lymph.	Eos.	Mon.	Mast.	Neutr.	Lymph.	Gesamtz.
	33,5	57,4	6,5	2,6	0	2600	4500	7 900
				Nach der Bestrahlung:				
1 Std.	58,6	37,0	3,0	1,2	0.2			
6 „	66,2	31,0	1,3	1,5	0	5500	2600	8 400
12 „	35,8	54,1	7.2	2,9	0			
1 Tag	28.6	65,8	3,2	2.4	0	1300	3100	4 800
2 Tage	31,5	54,8	11.7	1,5	0,5	1400	2500	4 800
25 „	21,5	69,5	2.6	5,8	0,6	900	3000	4 400
46 „	7,8	76,6	7,8	7,2	0,6	400	3900	5 200
47 „	folgt eine 2. Bestrahlung und zwar 30 Entladungen in 3 Stunden, 2 mm Aluminium, 10 cm Distanz. Tod nach 6 Tagen mit Enteritis.							
2 Std.	77,0	15,0	5,0	3,0	0			
6 „	96,3	2,2	0,9	0,6	0	9900	200	10 400
1 Tag	46,7	41,1	5,2	7,0	0	2100	1900	4 700
2 Tage	47,0	39,0	11,5	2,5	0	wenig Weisse		
3 „	32,2	48,2	11,6	6,9	1,1	300	500	1 000
4 „	7,3	84.0	2,9	5,8	0	wenig Weisse		
5 „	8,0	82.0	0	10.0	0	60	650	800
6 „	Exitus. Gewicht 370 g.							

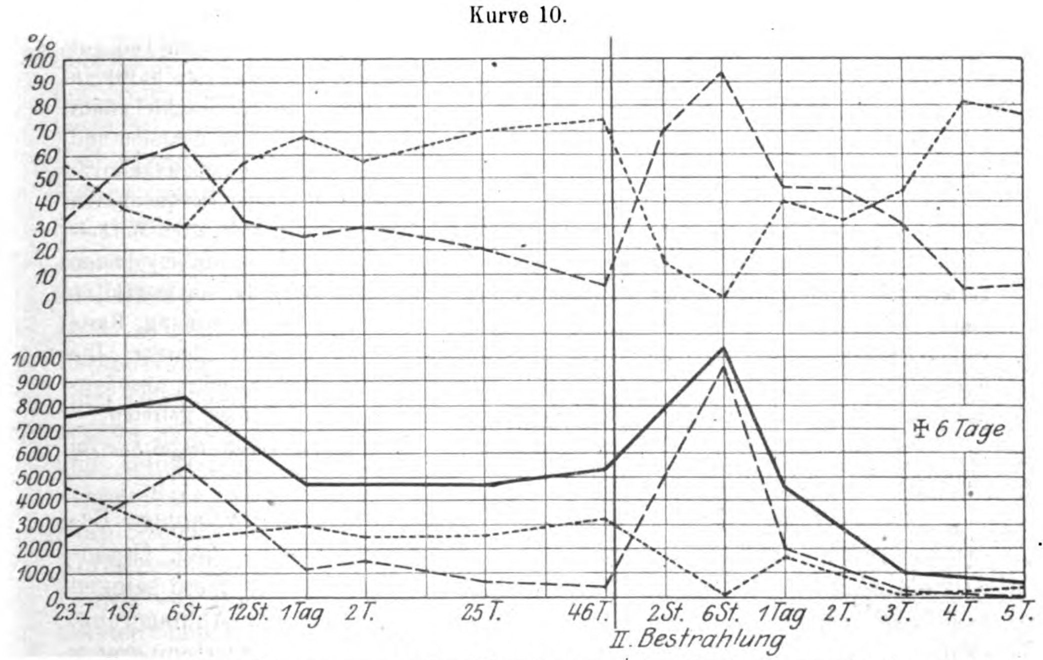
Die Blutveränderungen zeigen zunächst entsprechend den früheren Versuchen die Abhängigkeit von der Intensität der Bestrahlung. Bei einer Dosis von 7 Entladungen in einstündiger Bestrahlung tritt eine mässige neutrophile Leukozytose mit Höhepunkt in der 6. Stunde ein. Sie klingt rasch ab. Am 2. Tage ist das ursprüngliche relative Zahlenverhältnis der weissen Blutzellen wieder erreicht. Die Gesamt-



zahlen sind aber bedeutend vermindert. Auffallend ist die lange Nachwirkung der Bestrahlung. Die Gesamtzahlen bleiben auf wenig mehr als die Hälfte des ursprünglichen Wertes vermindert. Dabei zeigt sich deutlich, dass die Nachwirkung besonders die myeloiden Zellen betrifft. Sie nehmen weiter absolut ab, während die Lymphozyten sich auf wenig unter den normalen Werten halten.

Die intensivere Bestrahlung mit 30 Entladungen in 3 Stunden zeigt zunächst, dass die Reaktionsfähigkeit des myeloiden Zellapparates trotz der absoluten Zellverminderung in der Blutperipherie bei geringerer Strahlenintensität nicht erloschen ist. Sie steigen bis zur 6. Stunde unter leukozytotischer Zellverschiebung von 5200 auf 10400 Gesamtleukozyten bzw. von 400 auf 9900 Polynukleäre an. Dann folgt aber der charakteristische allgemeine Leukozytensturz, wieder unter besonderer Bevorzugung der myeloiden Zellen. Am 5. Tage sind die Polynukleären auf 60, die kleinen Lymphozyten auf 650 im Kubikmillimeter gesunken. Die intensivere Be-

Kurve 10.



strahlung führt also zu progressiver Verminderung der Leukozytenproduktion und nahezu zum Schwund myeloider Zellen. Grosse Mononukleäre und Eosinophile zeigen, wie in den vorhergehenden Fällen, wechselnde relative Zahlenverhältnisse. Mastzellen schwinden bei der geringeren Strahlendosis nur vorübergehend, nach der intensiveren Bestrahlung fehlen sie aber ganz.

Im allgemeinen Verhalten des Tieres traten nach der ersten Bestrahlung keine nennenswerten Veränderungen, ausser vorübergehender geringerer Fresslust, auf. Nach der zweiten intensiveren Bestrahlung nahm das Tier an Gewicht ab, die Fresslust nahm ab, am 5. Tage stellten sich bei einer Untertemperatur von 34° Durchfälle ein, die am 6. Tage profusen Charakter annahmen; Temperatur 33°. Das Tier ging an diesem Tage ein. Es wurde hier ebenfalls Aufschwemmung einer Reinkultur von Bacterium prodigiosum, oral und rektal täglich je eine Oese, zugeführt.

Sektionsbefund: In der Bauchhöhle keine vermehrte Flüssigkeit. Der ganze Darm, vor allem der Dünndarm, ist stark hyperämisch. Die Darmfollikel heben sich allseitig als graue Flecke deutlich gegen die gerötete Schleimhaut ab. Der Darm ist ausser dem Dickdarm, der mässige Mengen breiigen Kotes enthält, überall frei von Kot. Die Milz ist auffallend klein, derb und dunkelbraun. Die übrigen Organe zeigen



keine deutlichen Veränderungen. Der Stuhl enthält viel Schleim, massenhafte Epithelien und viele weisse Blutkörperchen.

Mikroskopischer Befund: Milz zeigt zellarme atrophische Follikel. Die mässig blutarme Pulpa enthält mässig viel Pigment, zahlreiche Plasmazellen, vereinzelte myeloide Zellen. Die Magenschleimhaut ist niedrig und von Lymphozyten durchsetzt. Ein Follikel ohne wesentliche Veränderungen. Dünndarmschnitt zum Teil mit starker Nekrose der oberen und stellenweise tiefen Schleimhautschicht. Desquamation der nekrotischen Teile; keine zellige Infiltration. Andere Teile des Dünndarms mit leidlich erhaltener, mässig zellig durchsetzter Schleimhaut. Ueber einem Dünndarmfollikel mässige Desquamation der oberen Schleimhautschicht. An einer Stelle ist die Schleimhaut bis auf einen schmalen Rest abgestossen, mit Bakterienhaufen besetzt, sonst meist hochgradiger Katarrh, mit Abstossung der oberflächlichen Schleimhautschichten. Auch hier Bakterienhaufen aufgelagert. Follikel ist nicht wesentlich verändert. An anderer Stelle des Dünndarms stellenweise vollständige Nekrose der Schleimhaut. Die Zellen der Drüsenschläuche sind kernlos und lassen kaum eine Differenzierung zu. Die Stützsubstanz ist wenigstens noch zum Teil gut erhalten. Kolon: zellarme submuköse Follikel ohne Nekrosen. Ueber den Follikeln ist die Schleimhaut stellenweise in Desquamation begriffen. Dickdarmschleimhaut zellig durchsetzt, starke Schleimzellbildung, sonst gut erhalten. In den obersten und untersten Schichten beginnende Kerndegeneration. Im Rektum Desquamativkatarrh. In der Schleimhaut Lymphozyten und Polynukleäre. Entsprechend der Desquamation Zelldetritus im Lumen der Drüsenschläuche. Knochenmark eines bestrahlten Wirbelkörpers zeigt hochgradige Zellverarmung, weite Bluträume, Reste von myeloiden Zellen und kernhaltigen Roten. Rückenmark o. B. Knochenmark des unbestrahlten Femur, sowie Epiphyse der Tibia zeigen ebenfalls hochgradige Zellverarmung, Reste von myeloiden und roten kernhaltigen Zellen. Stützsubstanz tritt deutlich hervor. Die übrigen Organe o. B., ausser der Lunge, die sich im Zustande katarrhalischer Anschoppung befindet. In die Alveolen sind Lymphozyten und Polynukleäre aus getreten.

Die bakteriologischen Befunde auf Bacterium prodigiosum waren negativ. Im Stuhl nur Kolibazillen.

Die Versuche bei Meerschwein 100 und 92 mit 3 stündiger Bestrahlung bei 30 Entladungen zeigen die gleichen Blut- und Organveränderungen wie in den vorhergehenden Fällen. Die Tiere gingen ebenfalls am 6. Tage nach der Bestrahlung mit starker Abmagerung, profusen Durchfällen, nach somnolentem Zustand und Untertemperatur ein. Wegen der Frage der Bakteriämie wurden Prodigiosuskulturen oral und rektal eingegeben. Sie gingen indessen nicht im Darm an, wurden vielmehr von den normalen Darmbakterien überwuchert. Fall 92 wurde zunächst mit 7 Entladungen 1 Stunde bestrahlt und erst 47 Tage später intensiv behandelt. Hier zeigte sich sehr schön die quantitativ abgestufte Wirkung bei der Bestrahlung. Nach der ersten leichteren Bestrahlung mässige leukozytotische Reaktion und lang nachdauernde Leukopenie ohne Darmstörungen, nach der intensiven zweiten dagegen rasch vorübergehende Leukozytose, rapider und bis zum Ende fortschreitender Leukozytenschwund, nach 5 Tagen schwere Durchfälle mit schweren anatomischen Veränderungen der Darmschleimhaut.

Zusammenfassung.

Die Bestrahlungen mit 7, 14, 15 und 30 Entladungen über eine Dauer von 1—3 Stunden ergaben konstante Blutveränderungen. Darm-



veränderungen traten nur bei 15 bzw. 30 Entladungen auf. Es ist daher anzunehmen, dass auf Tiefenbestrahlung das Knochenmark sich empfindlicher erweist als die Darmschleimhaut. Die Darmdosis und Dosis schwerer Blutschädigung fallen demnach nicht ganz zusammen. Alle Tiere, die mit 7, 14 und mehr Entladungen bestrahlt wurden, gingen nach kürzerer oder längerer Zeit zugrunde. Bei 14 Entladungen ging 1 Tier (Nr. 72) nach 23 Tagen zugrunde, ein anderes (Nr. 52) unmittelbar nach der Bestrahlung. Bei 15 Entladungen ging 1 Tier (Nr. 91) nach 7 Tagen, ein weiteres (Nr. 94) nach 9 Tagen ein. Nach hohen Dosen, 30 Entladungen, vergingen 6—7 Tage bis zum tödlichen Ende (Nr. 65, 29, 86, 100, 92). Bei dieser letzten Gruppe entstanden terminal schwere Enteritiden, die neben den Blut- bzw. Knochenmarksveränderungen als Todesursache in Betracht kommen. Wie erwähnt, traten bei 7 Entladungen (Nr. 92) keine klinischen Zeichen einer Enteritis auf, das Tier überstand die Bestrahlung. Ein anderes Tier, mit der gleichen Dosis bestrahlt, wurde nach 48 Stunden getötet. Fall 94, mit 15 Entladungen bestrahlt, zeigte nach 9 Tagen blutigen schleimigen Durchfall. Bei Fall 91 und 72 fehlten klinische Symptome von Enteritis. Enteritis im Beginn zeigte sich bei Fall 65, während, wie oben erwähnt, bei Fall 29, 86, 100, 92 die klinischen Symptome von schwerer Enteritis stark ausgeprägt waren. Die Durchfälle dauerten 1—2 Tage vor dem Exitus an. Die Darmveränderungen fanden sich bald mehr in den oberen, dann auch in den mittleren und unteren Darmabschnitten. Die geringsten Veränderungen waren durch das Bild des schleimigen Katarrhs mit oder ohne Desquamation gekennzeichnet. Weitere Stadien schwerer Schädigungen zeigten sich an dieser oder jener Stelle, besonders im Dünndarm und follikelreichen Zökum. Es kommt zu hochgradiger Atrophie der Schleimhaut, oder zu einer ausgesprochenen Zellnekrose ohne jegliche Kernfärbung, der sich Zerfalls- und Geschwürsbildung anschliessen kann. Auffallend ist dabei stellenweise die geringe Zahl oder das vollständige Fehlen von Infiltrationszellen. Die Nekrosen reichen vielfach bis in die tiefsten Schleimhautschichten. Gelegentlich kommt es zu kleinen Blutungen. Die Schleimhaut kann partiell oder zirkulär über grosse Strecken zerstört sein. Die Follikelapparate traten in allen Fällen makroskopisch deutlich hervor. 40 Stunden nach intensiver Bestrahlung werden auch hier leichte Kernnekrosen und Degeneration festgestellt. Nach mehreren Tagen fanden sich zum Teil leichte atrophische Zustände. Im allgemeinen erwiesen sich die Follikel nicht stärker verödet. Selten konnten sogar Keimzentren nachgewiesen werden. Die Lymphfollikelschädigungen treten demnach sehr frühzeitig auf, wie auch Heineke in ausgedehnten Versuchen gezeigt hat (Ziegler, R. Krause und Ziegler). Danach läuft der Prozess im lymphoiden Gewebe sehr rasch ab, innerhalb weniger Stunden. Den nekrotischen Vorgängen schliesst sich eine weitgehende und teilweise vollständige Reparation an, so dass nach wenigen Tagen Nekrosen, Kerntrümmer, durch Phagozyten beseitigt, verschwunden sind. Nach Heineke treten die schweren Schädigungen des myeloischen Gewebes zeitlich später auf, im Vergleich zu dem des lymphatischen. Es ist deshalb erklärlich, dass nach den hier in Frage kommenden wenigen



Tagen (6—7) das Knochenmark hochgradig verödet angetroffen wird, während in den Lymphfollikeln die Reparationsvorgänge schon weit fortgeschritten sind. Ich fand, wie erwähnt, nur nach 40 Stunden (30 Entladungen) in den Follikeln Zeichen von Kernzerfall. Schleimhautveränderungen waren innerhalb der ersten 2 Tage anatomisch nicht nachweisbar. sie bilden sich erst nach längerer Zeit bei hohen Dosen aus und die klinischen Erscheinungen erst nach 6—7 Tagen. Es erhebt sich die Frage, ob die Darmschädigungen durch die Bestrahlung direkt bedingt sind, oder als Folge einer Follikelschädigung auftreten. Man könnte sich vorstellen, dass durch die vorübergehende funktionelle Ausschaltung der Follikelapparate Schutzorgane in Wegfall kommen und dadurch bakteriell bedingte enteritische Prozesse sich entwickeln. In der Tat werden auch bei allen stärkeren Schleimhautveränderungen grosse Bakterienmengen auf der schwerer oder leichter veränderten Schleimhaut auch in den tieferen Gewebsschichten nachgewiesen. Auffallend war ferner, dass die stärksten Schleimhautveränderungen mehrfach über und in der näheren Umgebung von Follikeln angetroffen wurden, während andere fernere Teile weniger von den Schädigungen getroffen wurden. Indessen war diese Beziehung keine konstante. Die vielfach geringe oder auch fehlende Infiltration der abgestorbenen Schleimhautteile scheint mehr für eine direkte Strahlenwirkung zu sprechen. Die starke Bakterienwucherung wäre somit eher als eine sekundäre Folge der Schleimhautschädigung durch die Strahlenwirkung zu betrachten. Immerhin kann der ersten Annahme des funktionellen Ausfalls der Follikel auch eine Bedeutung zukommen. Die bakteriologischen Untersuchungen ergaben zweimal terminales Auftreten von Koli bzw. Parakoli im Blute, welche nach bakteriologischer Kontrolluntersuchung nur durch die Darmwand in die Säftebahn gelangt sein konnten. Zweimal wurden Kokken in einem Falle bei Geschwürsbildung im Darme im Blute nachgewiesen. Ihre Herkunft, eventuell Folge von Verunreinigungen, war nicht sicher zu entscheiden. Als auffallendste Folgeerscheinung der enteritischen Prozesse sind Atrophie der Follikel in Lymphdrüsen und Milz hervorzuheben, sowie der geringe Blutgehalt derselben. An Leber und Pankreas, auch an den Nieren, wurden keine typischen Strahlungseffekte nachgewiesen. Was die Veränderungen in der Darmschleimhaut anbelangt, so müssen wir uns hier in bezug auf die Möglichkeit direkter Strahlenschädigung im Urteil früheren Angaben einer Verbrennung anschliessen (Orth, Franz). Das Verhalten der Tiere, die sukzessive Abnahme der Fresslust, die starke Gewichtsabnahme sind die klinischen Begleiterscheinungen der genannten Darmveränderungen. Sie traten aber auch bei denjenigen Tieren auf (Nr. 72 und 91), welche histologisch nur geringe katarrhalische Schleimhautveränderungen darboten, ohne klinische Symptome einer Enteritis. Man darf daraus wohl schliessen, dass auch ohne tiefgreifende Zellveränderung eine starke funktionelle Beeinflussung der spezifischen Darmzellen. sowohl in den sekretorischen wie resorptiven Leistungen, infolge der Bestrahlung eintreten kann. Die Darmschädigung durch intensive Bestrahlung ist demnach teils eine funktionelle, teils eine bis zur Atrophie oder totaler Nekrose führende Gewebsalteration. Intensität



der Bestrahlung und Art und Tiefe der Gewebsschädigung gehen nahezu parallel. Die anatomisch erkennbare Epithelschädigung tritt erst nach einigen Tagen klinisch und histologisch in Erscheinung. Sie entspricht einem langsam nekrobiotisch verlaufenden Vorgang.

Nicht minder bemerkenswert als die Darmveränderungen sind die Veränderungen des Blutes, der blutbildenden Organe und des Knochenmarkes. Die Intensität der Veränderungen steht in direkter Beziehung zur Intensität der Bestrahlung. Der erste Effekt der Strahlenwirkung ist, wie schon mehrfach beschrieben, ein akuter Zellzerfall in den Organen. Nächste Folge ist eine rasch sich entwickelnde neutrophile Leukozytose. Sie erreicht durchschnittlich in der 6. Stunde ihren Höhepunkt, ist meist nach 24 Stunden abgeklungen. In der Folgezeit treten konstant zwei parallele Erscheinungen auf. Die eine besteht in einer progressiven Abnahme der Gesamtleukozyten, bei schwächerer Einwirkung mit ausgesprochen leukopenischen Werten, bei starken Dosen bis auf etwa den 10. Teil und darunter. Die weissen Blutzellen können nach 6—7 Tagen, wie bei 3 Fällen, fast ganz verschwunden sein. Die zweite Erscheinung ist die, dass nach anfänglich starker leukozytotischer Vermehrung der Neutrophilen bei leichter Bestrahlung ein mässiger, bei hoher Dosis ein rapider Verlust der Neutrophilen im Blute auftritt. Die Zahl der Lymphozyten sinkt zwar gleichfalls mit der Zeit beträchtlich, in den oben erwähnten 2 Fällen sind terminal nur vereinzelte Lymphozyten im Blute nachweisbar. Der Schwund erfolgt aber viel weniger intensiv und rasch als der der Neutrophilen, so dass relativ die Werte der Lymphozyten alsbald nach der akuten Leukozytose bis zu 70 und 80 pCt. ansteigen können. In einzelnen Fällen ist die lymphatische Zellverminderung gleich nach der Bestrahlung eine konstant fortschreitende, in anderen Fällen tritt zunächst bei stärkerer leukozytotischer neutrophiler Vermehrung eine hochgradige Verdrängung dieser Zellen im Blute ein. Es folgt dann eine absolute, zum Teil erhebliche Zunahme, aber die normalen absoluten Ausgangswerte werden nicht mehr erreicht. Daran schliesst sich dann weiterer Rückgang der Lymphozyten an. Das Verhalten der Eosinophilen, Mononukleären und Mastzellen ist wechselnd. Bei hochgradiger Bestrahlung können auch diese Zellen aus dem Blute ganz verschwinden. Der Zellverarmung im Blute entspricht ein zunehmender Schwund weisser Zellen des Knochenmarkes. Bemerkenswert ist, dass diese Verödung nicht nur im direkt bestrahlten Knochenmark auftritt, sondern auch in unbestrahlten, strahlensicher abgedeckten Teilen. Aus dem Verhalten der Weissen nach der Bestrahlung geht hervor, dass der periphere Zellschwund durch eine Abnahme der Zellproduktion im Knochenmark bedingt ist, er zeigt ferner, dass eine intensivere Bestrahlung grösserer Teile, z. B. der Hälfte der Wirbelsäule mit einem Teil der Rippen, genügt, um einen starken Zellschwund und Abnahme der Produktion im gesamten Knochenmarkssystem hervorzurufen. Die gleiche Wirkung müssen wir aber auch für das lymphatische System annehmen. Obgleich hier Zeichen stärkerer Zerstörung lymphatischer Gewebselemente nicht mehr in den Organen nachgewiesen werden können, muss doch aus dem zunehmenden Schwund dieser Zellen aus dem Blute auf eine starke Ein-

schränkung der Zellproduktion und Zellabgabe an das Blut geschlossen werden. Zur Erklärung dürfte die Annahme einer Produktionshemmung durch toxische Zerfallsprodukte der geschädigten Zellen am nächsten liegen. Die Blutveränderungen nach Röntgenbestrahlungen bieten demnach ein gewisses Analogon zu den im therapeutischen Sinne wirksamen Bestrahlungseffekten bei leukämischen Milz- und Drüsenschwellungen. Es ist klar, dass die schwere Beeinträchtigung der Blutzellbildung geeignet ist, die Widerstandskraft des Organismus schwer zu beeinträchtigen. Die Versuche von da Silva Mello haben zwar gezeigt, ebenso wie der Leukozytenschwund nach Giftstoffen (Saponine) wie auch stärkste Leukopenien bei Infektionskrankheiten, dass hochgradige Leukopenie wohl mit der Erhaltung des Lebens verträglich ist. Immerhin sind die sonst auftretenden Leukopenien kaum je so hochgradig und vor allem fast niemals so rasch progressiv wie bei starken Röntgeneinwirkungen. Das Fehlen reaktiver leukozytotischer Blutveränderungen, sowie exsudativ entzündlicher Infiltration trotz erheblicher lokaler Schleimhautschädigungen im Darm sprechen für besondere Insuffizienzerscheinungen von seiten der weissen Blutbildungsapparate. Im Verein mit den Darmschädigungen dürfte ihnen daher doch ein Anteil an dem relativen raschen tödlichen Ausgang nach starker Bestrahlung zukommen. Als wichtigste Todesursache sind zweifellos die Darmschädigungen und die durch sie bedingten Verdauungs- und Resorptionsstörungen und möglicherweise begleitende Giftwirkungen aufzufassen.

Ein Vergleich der Darm- und Blutschädigungen durch intensive Röntgenbestrahlung zeigt scheinbar ganz verschiedenartige Wirkung, akute Reizwirkung und nachfolgende Produktionslähmung beim Blute, langsam im Verlaufe einer Woche sich ausbildende bis zur Nekrose gesteigerte funktionelle und anatomische Läsion bei der Darmschleimhaut. Tatsächlich liegen aber ähnliche, nur durch die höhere Empfindlichkeit der Blutbildungszellen quantitativ modifizierte Reaktionserscheinungen vor. Die initiale Leukozytose ist nicht als direktes Reizsymptom, sondern als die Folge akuten Zellzerfalls in den Blutbildungsstätten aufzufassen. Dieser wieder ist die Folge der zweifellos weit höheren Empfindlichkeit der in steter karyokinetischer Bewegung befindlichen Blutbildungszellen, als den weit stabileren Gewebszellen des Darmes gegenüber der Strahlenwirkung. Es ist nicht zu bezweifeln, dass eine genügend verminderte Strahlendosis zu langsamerem Zelltod der Blutbildungszellen und eine genügend starke Erhöhung zu direkter Zellnekrose des Darmepithels zu führen vermag. Die Art der Strahleneinwirkung auf beide Gewebsarten ist und muss die gleiche sein, nur die Empfindlichkeit ist verschieden. Gleich ist ferner auch die zweite in diesen Versuchen wiederum bestätigte Erscheinung der langen Nachdauer der Zellschädigung, besonders in den Fällen rein funktioneller, nicht anatomisch sichtbarer Strahlenwirkung. Sie zeigt sich am Blut in der lange bestehenden Leukopenie (Meerschwein 72 und 92) und am Darm bei Meerschwein 72, an der progressiven zum Tode führenden Ernährungsstörung mit Abmagerung und Abnahme des Körpergewichts um ein Drittel in 23 Tagen.



Als praktische Schlussfolgerung ist darauf hinzuweisen, dass bei Bestrahlung der Bauchorgane auf möglichsten Schutz des Darmes zu achten ist, soweit er nicht selbst Angriffspunkt der Bestrahlung ist. Leichte und schwerste Durchfälle können die Folge unvorsichtiger Bestrahlung sein. Darmstörungen nach der Bestrahlung sind daher gegebenenfalls für die Frage der individuellen erträglichen Strahlendosis zu berücksichtigen. Schwerere ausgedehntere Darmschädigungen können zu tiefgreifenden Nekrosen mit Kolienteritiden und Bakteriämien führen oder durch Störungen der sekretorischen und resorptiven Leistungen zu tödlichen Ernährungsstörungen führen.

Zum Schluss spreche ich Herrn Prof. Dr. K. Ziegler meinen verbindlichsten Dank aus für die Zuweisung dieser Arbeit, für die Ratschläge und die Unterstützung bei ihrer Ausführung. Für die Ermöglichung der Durchführung der Bestrahlung im Radiotherapeutischen Institut der Universitäts-Frauenklinik spreche ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Friedrich meinen verbindlichsten Dank aus.

Mai 1919 beendet.

Literaturverzeichnis.

Martin, A., Referate über Röntgentherapie. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. Julihefte 1911/19. — Heineke, H., Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 48; 1904. Nr. 18; 1913. Nr. 48. — Ziegler, K., Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Histiogenese der myeloiden Leukämie. Jena 1906. — Albers-Schoenberg, Münch. med. Wochenschr. 1903. — Askanazy, M., Patholog. Anatomie. Herausg. von L. Aschoff. 1911. — Aschoff, Krönig, Gauss, Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 7 u. 8. — Nürnberger, L., Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 24/25. — Arnold, Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 5. — Schweitzer, B., Ebenda. 1916. Nr. 16. — v. Seuffert, Münch. med. Wochenschr. 1916. Nr. 50. — Sippel, A., Zentralbl. f. Gyn. 1916. S. 837. — Franz und Orth, Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 813. — Schmidt, H. E., Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 33. — Krause, P., Münch. med. Wochenschrift. 1906. Nr. 36. — Oudin, Barthélemy und Darier, Monatsschr. f. prakt. Derm. Nr. 25. H. 9. — Latzko, Wiener geb.-gyn. Ges. Ref. Zentralbl. f. Gyn. 1914. Nr. 29. — Bumm, Zentralbl. f. Gyn. 1914. Nr. 5. — Kienböck, Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 2104. — Bucky, Berl. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 51. — Halban, Zentralbl. f. Gyn. 1915. Nr. 15. — Seitz und Wintz, Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 4. — da Silva-Mello, A., Strahlentherapie. 1915. H. 6. — Treber, Hans, Ebenda. — Pankow, Arch. f. Gyn. Bd. 106. S. 320. — Gauss und Lembcke, Röntgentiefentherapie. 1912. — Krause, P. und Ziegler, K., Fortschritte a. d. Gebiete d. Röntgenstrahlen. Bd. 10. — v. Franqué-Bonn, O., Zentralbl. f. Gyn. Jahrg. 48. Nr. 1—3. — Nägeli, O., Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1912. — Wettorer, Handbuch der Röntgen- und Radiumtherapie.



XXI.

Aus der chemischen Abteilung des Institutes für Infektionskrankheiten Robert Koch in Berlin (Leiter: Geh. Reg.-Rat Prof. Lockemann) und aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Pohl).

Zur Analyse des Arsenwasserstoffes im Blute.

Von

R. Meissner.

Vor 7 Jahren veröffentlichte ich als Resultat meiner Arbeit mit Arsenwasserstoff[1]) folgende Ergebnisse:

1. Von allen Blutbestandteilen bindet allein das Hämoglobin den Arsenwasserstoff energisch; die Hämatinkomponente des Hämoglobins ist an dieser Bindung stark beteiligt. Wahrscheinlich ist das Eisen des Hämatins bei dieser Bindung von entscheidender Bedeutung.

2. H_3As wird im Blute sehr bald oxydiert oder in eine Komplexverbindung verwandelt und lässt sich ganz kurze Zeit nach der Aufnahme im Blute nicht mehr nachweisen.

3. Die Zersetzung des Blutes in Arsenwasserstoff erfolgt in zwei Phasen: Die erste Phase besteht in Aufnahme, Bindung und Bildung einer Oxydationsstufe oder einer Komplexverbindung. Die zweite Phase beansprucht längere Zeit; sie endet mit der Hämolyse.

4. Die Hämolyse durch H_3As in vitro tritt erst nach längerer Zeit ein. Sie ist zum Teil von einer Entfärbung des Blutfarbstoffes begleitet.

5. Es lässt sich extra corpus beim Zusammentreffen von H_3As und Blut ein konstantes Spektrum nachweisen. Dieses zeigt eine gewisse Aehnlichkeit mit dem des Sulfmethämoglobins.

Einige dieser Ergebnisse sind seitdem bestätigt worden; so fand W. E. von Oettingen[2]) das Spektrum des H_3As auch auf anderen Wegen, andere meiner Resultate werden bestritten, und zwar hat sich im vergangenen Jahre Joachimoglu[3]) in folgenden Punkten gegen meine Ausführungen gewandt: Er beanstandet zunächst die Methode, die ich wählte, und sagt diesbezüglich: „Im Gegensatz zu Meissner gelang es mir nicht, übereinstimmende Resultate zu erhalten. Auch stimmten die nach dem volumetrischen Verfahren erhaltenen Zahlen mit denen nach Meissner erhaltenen nicht überein ..... Man findet bei diesem Verfahren zu wenig As. Worauf das beruht, ist schwer zu

1) Diese Zeitschrift, Bd. 13. S. 284.
2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd 80. S. 288.
3) Ebenda, Bd. 85, S. 32.



sagen. Jedenfalls haben uns diese Misserfolge veranlasst, das Verfahren nicht mehr anzuwenden und die Bestimmung des H_3As nur volumetrisch auszuführen".

Ferner sagt Joachimoglu, dass Arsenwasserstoff keine besonders grosse Neigung zeige, sich mit Hämoglobin zu binden. Er schliesst aus seinen Versuchen folgendes: „Es liegt kein Grund vor, eine besondere Affinität des H_3As zum Hämoglobin anzunehmen. Die Angaben Meissner's kann ich demnach nicht bestätigen, besonders auch insofern nicht, als sich zwischen CO-haltiger und CO-freier Blutlösung kein Unterschied in der Aufnahme von H_3As ergibt". Schliesslich äussert sich Joachimoglu betreffs des Spektrums: „dass es nicht richtig ist, für das nach der Behandlung mit H_3As auftretende Spektrum eine besondere As-Hämoglobinverbindung anzunehmen, wie sie Meissner wahrscheinlich zu machen versucht hat. Die spektralen Veränderungen sind durch die Umwandlung des Oxyhämoglobin in Methämoglobin und Hämoglobin vollständig aufgeklärt".

Die Einwände Joachimoglu's betreffen einige weniger und einige sehr wichtige Punkte meiner früheren Ausführungen. Als Hauptproblem derselben betrachtete ich damals die Beantwortung der Fragen: Wo greift H_3As im Blute an? Beruht seine Wirkung ähnlich der des Aethers und des Chloroforms auf einer Beziehung zu den Lipoiden, oder kettet er sich, ähnlich dem CO und H_2S an das Hämoglobin, oder ist eine sonstige Wirkung festzustellen? Ich glaubte diesen für mich wichtigen Punkt meiner damaligen Untersuchungen klar präzisiert und genügend durch Zahlen gestützt zu haben. Joachimoglu's Kritik an meinen Analysen und sein Zweifel an dem auffallend starken Bindungsvermögen zwischen Arsenwasserstoff und Hämoglobin veranlassen mich, Stellung zu den Einwänden Joachimoglu's zu nehmen.

Im Hinblick auf die Wichtigkeit des Gegenstandes habe ich es für notwendig gehalten, meine neuen Versuche in einem Laboratorium anzustellen, das über besondere Erfahrungen auf diesem Gebiete verfügt. Ich habe mich an den mir bis dahin persönlich nicht bekannten Schöpfer der modernen Arsenwasserstoffanalyse, Herrn Geheimrat Lockemann (Berlin) gewandt und auf meine Anfrage auch bereitwilligst eine Einladung zur Durchführung dieser neuen Analysen in seinem Laboratorium erhalten. Dafür bin ich Herrn Geheimrat Lockemann zu ausserordentlichem Danke verpflichtet. Folgende Fragen waren hier Gegenstand der Prüfung:

A. Geben titrimetrische Bestimmungen des H_3As sowohl unter sich wie im Vergleich mit den volumetrischen Analysen genaue übereinstimmende Werte?

B. Zeigt von allen Blutbestandteilen und zwar in den Mengen, wie sie im Blute vorkommen, Hämoglobin die bei weitem grösste Affinität zu H_3As?

A.

Zu A möchte ich zunächst folgendes bemerken:

In meiner früheren H_3As-Arbeit habe ich bei dem Hauptthema: „Bestimmung des Angriffspunktes von H_3As im Blute" durch titri-

metrische, (den von Lockemann und seinen Mitarbeitern ausgearbeiteten ähnlichen) Analysen den H_3As bestimmt und das gegenseitige Bindungsverhältnis zwischen Arsenwasserstoff und den einzelnen Blutbestandteilen nur in Prozenten angegeben. Der Unterschied zwischen Hämoglobin einerseits und den anderen Blutbestandteilen andererseits war so gross, dass sich nach meinem Empfinden die Berechnung des H_3As als Gas unter Berücksichtigung von Druck und Temperatur erübrigte. Z. B. fand ich (S. 8 meiner Arbeit) für 120 ccm einer 67proz. Serumlösung in 0,9 pCt. NaCl + 30 ccm H_3As-Gemisch geschüttelt 5 Min., übergeleitet 10 Min., gebunden 44,34 pCt.; 120 ccm einer 14,1proz. Pferdehämoglobinlösung in physiologischer Kochsalzlösung + 30 ccm desselben H_3As-Gemisches geschüttelt 5 Min., übergeleitet 10 Min., gebunden 81,75 pCt.

Das ergibt also einen Unterschied von rund 40 pCt.

Joachimoglu erhielt bei seinen genau berechneten Analysen zur Bestimmung von H_3As im Gasgemisch

auf volumetrischem Wege	auf titrimetrischem Wege
0,6274 g H_3As in 1 l Gasgemisch	0,5510 g H_3As in 1 l Gasgemisch
0,6224 g „ „ 1 l „	0,5854 g „ „ 1 l „
0,6228 g „ „ 1 l „	0,5771 g „ „ 1 l „
1,8726 : 3	1,7135 : 3
0,6242 g H_3As in 1 l Gasgemisch	0,5712 g H_3As in 1 l Gasgemisch

Er findet also auf titrimetrischem Wege 0,0530 g H_3As weniger als auf volumetrischem Wege bei 0,6242 g, d. h. 8,49 pCt. weniger.

Diese Differenz von $8^1/_2$ pCt. bei der titrimetischen Methode auf das obige Verhältnis 43,68 pCt. : 81,75 pCt. bezogen, würde das Bild gar nicht wesentlich ändern. Die Beweiskraft meiner Ergebnisse bliebe dabei unberührt, und ich hätte es deshalb für unwichtig gehalten, die Methode nachzuprüfen, wenn Joachimoglu nicht auch die Uebereinstimmung der titrimetrischen Analysen unter sich beanstandet hätte. Hierdurch aber sah ich mich veranlasst, festzustellen, ob es möglich sei, mit Hilfe der Titriermethode ebenso gute Resultate zu erzielen als mit der volumetrischen.

Die titrimetrische Methode für H_3As ist umständlicher und viel subtiler als die volumetrische. Man muss bei ihr auf viele Kleinigkeiten Obacht geben, und z. B. die geringsten Verluste beim Ueberleiten und Erhitzen vermeiden; andererseits ist grösster Wert zu legen auf richtigen NH_3-Zusatz zur Silberlösung, auf völlig klares Filtrat, auf genauest bestimmten Titer der n-Rhodan- und n-Silberlösung, auf genaues Umschlagen des Indikators, das hier öfters nicht deutlich ist, u. a. Berücksichtigt man aber diese wichtigen Kleinigkeiten, so gelingt es, ganz einwandfreie Zahlen zu erhalten, die sowohl unter sich, wie auch mit den auf Druck und Temperatur berechneten Werten der volumetrischen Methode übereinstimmen.

Ich habe bei diesen Versuchen unter Berücksichtigung von Luftdruck und Temperatur die Werte berechnet, die aus der angewendeten Menge Arsenwasserstoff bei den volumetrischen Bestimmungen zu er-



warten wären, und damit die Zahlen verglichen, die die titrimetrische Analyse ergab. Die Berechnung geschah auf folgende Weise: Nach der Gasgleichung $v_0 = \frac{v \cdot p}{T} \cdot \frac{273}{760}$ (worin v das gemessene Volumen bei dem Drucke p und der absoluten Temperatur $T = 273 + t$ bedeutet) wurde das Volumen v_0 bei den Normalbedingungen 760 mm Druck und 0° ($T = 273$) berechnet. Daraus ergibt sich die darin enthaltene Menge Kubikzentimeter $H_3As = v_0 \cdot {}^0/_0\, H_3As$ und das Gewicht dieser Menge Milligramm $H_3As = v_0 \cdot {}^0/_0\, H_3As \cdot 3{,}48$[1]).

Beispiel:

Angewendet 14,0 ccm Gasgemisch bei 756 mm und 22°.
Gehalt des Gasgemisches: 6,5 pCt. H_3As (volumetrisch bestimmt).

Vorgelegt:	20,0 ccm n/10 $AgNO_3$-Lösung
Zurücktitriert:	17,0 „ „ „ „
Gebunden:	3,0 ccm n/10 $AgNO_3$-Lösung

1 ccm n/10 $AgNO_3$-Lösung entspricht 0,975 mg H_3As = 0,28 ccm H_3As bei 0° und 760 mm[2]).

Volumetisch berechnet:

$$\text{mg } H_3As = \frac{14{,}0 \cdot 756}{273 + 22} \cdot \frac{273 \cdot 6{,}5 \cdot 3{,}48}{760}$$

$$\begin{aligned}
\lg 14{,}0 &= 1{,}14613 \\
+ \lg 756 &= 2{,}87852 \\
+ \lg \frac{273}{760} &= 0{,}55535 - 1 \\
&\overline{\quad 3{,}58000} \\
- \lg 295 &= 2{,}46982 \\
&\overline{\quad 1{,}11018} \\
+ \lg 6{,}5 &= 0{,}81291 - 2 \\
&\overline{\quad 0{,}92309 - 1} = \lg 0{,}838 \text{ ccm } H_3As \text{ bei } 0^0 \text{ u. } 760 \text{ mm} \\
+ \lg 348 &= 0{,}54158 \\
&\overline{\quad 0{,}46467} = \lg 2{,}915 \text{ mg } H_3As
\end{aligned}$$

Titrimetisch gefunden:

$$\begin{aligned}
\lg 3{,}00 &= 0{,}47712 \\
+ \lg 0{,}28 &= 0{,}44716 - 1 \\
&\overline{\quad 0{,}92428 - 1} = \lg 0{,}84 \text{ ccm } H_3As \text{ bei } 0^0 \text{ u. } 760 \text{ mm} \\
\lg 3{,}00 &= 0{,}47712 \\
+ \lg 0{,}975 &= 0{,}98900 - 1 \\
&\overline{\quad 0{,}46612} = \lg 2{,}925 \text{ mg } H_3As
\end{aligned}$$

1) 3,48 ist der Faktor für H_3As in 1 ccm Gasraum nach folgender Berechnung:
1 Mol. = 78 g H_3As ist in 22,41 Liter reinem Arsenwasserstoff bei 0° und 760 mm enthalten

oder: 78 mg H_3As in 22,41 ccm bei 0° und 760 mm

$$\text{In 1 ccm bei } 0^0 \text{ und 760 mm} = \frac{78}{22{,}41} = 3{,}48 \text{ mg } H_3As.$$

2) Diese Zahlen ergeben sich aus folgender Berechnung:
Nach Lockemann und Reckleben wirken H_3As und ammoniakalische Silbernitratlösung aufeinander nach folgender Gleichung:

$$8\,(AgNH_3)\,NO_3 + H_3As + 3\,NH_4OH + H_2O = 8\,Ag + (NH_4)_3AsO_4 + 8\,NH_4NO_3$$

Also: 8 Ag entsprechen 1 H_3As
1 Ag entspricht 1/8 H_3As

$$1 \text{ ccm n/10 Ag } \frac{7{,}8}{8} = 0{,}975 \text{ mg } H_3As.$$

Auf den Gasraum umgerechnet nach der Gleichung:

$$3{,}48 : 1 = 0{,}975 : x. \quad \text{Also } x = \frac{0{,}975}{3{,}48} = 0{,}28 \text{ ccm bei } 0^0 \text{ und 760 mm.}$$

Folgende Beispiele seien hierzu wiedergegeben:

1. Angewendet 12,8 ccm Gas von 14,0 pCt. H_3As-Gehalt bei 17° und 756 mm

Vorgelegt:	28,8 ccm n/10 $AgNO_3$
Zurücktitriert:	22,8 „ „ „
Gebunden:	6,0 ccm n/10 $AgNO_3$.

Volumetrisch berechnet: = 1,678 ccm H_3As bei 0° und 760 mm = 5,840 mg H_3As
Titrimetrisch gefunden: = 1,680 „ „ „ 0° „ 760 „ = 5,850 „ „

2. Angewendet 14,0 ccm Gas von 6,5 pCt. H_3As-Gehalt bei 22° und 756 mm

Vorgelegt:	20,0 ccm n/10 $AgNO_3$
Zurücktitriert:	17,0 „ „ „
Gebunden:	3,0 ccm n/10 $AgNO_3$.

Volumetrisch berechnet: 0,838 ccm H_3As bei 0° und 760 mm = 2,915 mg H_3As
Titrimetrisch gefunden: 0,840 „ „ „ 0° „ 760 „ = 2,925 „ „

3. Angewendet: 18,2 ccm Gas von 14,5 pCt. H_3As-Gehalt bei 19° und 752 mm

Vorgelegt:	28,8 ccm n/10 $AgNO_3$
Zurücktitriert:	20,2 „ „ „
Gebunden:	8,6 ccm n/10 $AgNO_3$

Volumetrisch berechnet: 2,441 ccm H_3As bei 0° und 760 mm = 8,496 mg H_3As
Titrimetrisch gefunden: 2,408 „ „ „ 0° „ 760 „ = 8,385 „ „

Mit einer grösseren Gaspipette erhielt ich folgende Werte:

Bei 3 Versuchen (4—6), in denen jedesmal genau 55,8 ccm Gas von 17,5 pCt. H_3As-Gehalt bei 19,5° und 766 mm verwendet und jedesmal genau 117,0 n/10 $AgNO_3$ vorgelegt wurden, erhielt ich beim Zurücktitrieren:

von 4.: 84,0 ccm n/10 $AgNO_3$. Es waren also gebunden bei 4.: 33,0 mm n/10 $AgNO_3$
„ 5.: 84,2 „ „ „ 5.: 32,8 „ „ „
„ 6.: 83,9 „ „ „ 6.: 33,1 „ „ „

Volumetrisch berechnet für 4.—6.: 9,186 ccm H_3As bei 0° u. 760 mm = 31,968 mm H_3As
Titrimetrisch gefunden „ 4.: 9,240 „ „ „ 0° u. 760 „ = 32,174 „ „
5.: 9,184 „ „ „ 0° u. 760 „ = 31,979 „ „
6.: 9,268 „ „ „ 0° u. 760 „ = 32,272 „ „

Berechnet man die Gewichtswerte auf 1 Liter Gas bei den jeweiligen Temperaturen und Drucken um, so ergibt sich:

Volumetrisch berechnet:	Titrimetrisch gefunden:
für 1. 0,4562 g H_3As	0,4570 g H_3As
„ 2. 0,2082 g „	0,2089 g „
„ 3. 0,4670 g „	0,4615 g „
„ 4. 0,5729 g „	0,5766 g „
„ 5. 0,5729 g „	0,5731 g „
„ 6. 0,5729 g „	0,5784 g „

Diese Zahlen beweisen, dass es mit der titrimetischen Methode sehr wohl möglich ist, ganz einwandfreie Werte zu erhalten. Vor allem hat sich ergeben, dass die Zahlen auch untereinander, soweit das nur irgend denkbar ist, übereinstimmen. Dass insbesondere bei der Titriermethode die gefundenen Werte regelmässig unter den berechneten bleiben, wie Joachimoglu angibt, konnte ich nicht finden. Nach meinen Erfahrungen steht bei genauester Durchführung die titrimetrische Analyse des Arsenwasserstoffs an Exaktheit der volumetrischen nicht nach.

Hauptbedingung ist allerdings, dass die chemische Umsetzung zwischen Arsenwasserstoff und der ammoniakalischen Silberlösung bis zu Ende durchgeführt wird, denn dann erst entspricht jedes Molekül H_3As auch wirklich 8 Atomen Ag. Ist das nicht der Fall, so erhält man natürlich regelmässig zu niedrige Werte.

B.

Was den zweiten Teil dieser Ausführungen: die Affinitätsbestimmung der Blutbestandteile zu H_3As anbelangt, so wählte auch ich zunächst, wie Joachimoglu, die einfachere volumetrische Methode. Wieder wie früher legte ich den grössten Wert auf gleichmässige Versuchsbedingungen, auf gleich langes Schütteln und gleich langes Ueberleiten der Flüssigkeiten und vor allem auf eine genaue, dem normalen Blutgehalt entsprechende Verdünnung der Blutbestandteile. Ich habe mich diesmal begnügt, die beiden Hauptbestandteile des Pferdeblutes: Hämoglobin und Serum, zu prüfen und mit ihnen physiologische Kochsalzlösung zu vergleichen[1]).

Bei der ersten Versuchsreihe schüttelte ich, wie früher, in einer völlig geschlossenen Gaspipette das Gas mit den zu prüfenden Flüssigkeiten, leitete dann das nicht gebundene Gas in eine mit physiologischer Kochsalzlösung beschickte Bürette und las die Differenz direkt ab. Diese Versuche, die alle mit einem Gas von genau 17,0 pCt. H_3As-Gehalt angestellt wurden, ergaben folgende Werte:

Versuch Nr.	Angewendet: ccm Flüssigkeit	+ ccm Gasgemisch	in Berührung	banden ccm H_3As	100 ccm Flüssigkeit banden also	ccm H_3As
10	76,8 physiol. NaCl-Lösg.	73,2	30 Min.	3,00	Physiolog. NaCl-Lösg.	3,91
11	81,3 unverdünnt. Serum	68,7	30 „	2,30	unverdünnt. Pferdeserum	2,83
12	76,0 normal¹) verdünnt. Serum	74,0	30 „	2,60	normal verdünnt. Pferdeserum	3,42
8	80,2 reines Pferdeblut	69,8	30 „	11,80	unverdünntes Blut	14,71
9	77,8 „ „	72,2	30 „	11,80	„ „	15,17
13	72,2 normal²) verdünnt. Blutkörperchenbrei	77,8	30 „	11,00	normal verdünnt. Blutkörperchenbrei	15,24

1) Normal verdünntes Serum = 666 Teile Serum + 333 Teile physiolog. NaCl. — 2) Normal verdünnter Blutkörperchenbrei = 333 Teile Blutkörperchenbrei + 666 Teile physiolog. NaCl.

Ich hatte in den letzten Beispielen, ebenso wie Joachimoglu, wieder die Differenz des Gases vor und nach dem Behandeln mit den zu untersuchenden Flüssigkeiten durch Ablesen festgestellt. Bei den folgenden Analysen leitete ich das Restgas auch noch in Lugol'sche Lösung, um so auf direktem Wege noch festzustellen, wieviel H_3As nicht gebunden war.

14. 60,8 ccm Gas von 13,4 pCt. bei 759 mm und 16,5° mit 89,2 ccm einer Mischung von 2 Teilen Serum + 1 Teil physiol. NaCl 25 Min. geschüttelt, 12 Min. übergeleitet. Der Rest in Lugol'sche Lösung übergeführt. Dort wurden absorbiert: 5,6 ccm.

1) Die Lipoide in der Menge, wie sie im Blute vorkommen, hatten bei meinen früheren Versuchen absolut keine Neigung zur Bindung mit H_3As gezeigt.



60,8 ccm Gas von 13,4 pCt. = 8,10 ccm H_3As
In Lugol absorbiert = 5,60 „ „

89,2 ccm des normal verdünnten Serums brauchten zur Sättigung = 2,50 ccm H_3As
100 „ „ „ „ „ „ „ „ = 2,80 „ „

15. 62,4 ccm Gas von 13,4 pCt. bei 17° und 759 mm mit 87,6 ccm einer Mischung von 1 Teil Blutkörperchenbrei + 2 Teilen physiolog. Kochsalzlösung 20 Min. geschüttelt, 10 Min. übergeleitet. Der Rest in Lugol'sche Lösung geleitet; dort wurden absorbiert: 0,0 ccm.

62,4 ccm Gas von 13,4 pCt. = 8,36 ccm H_3As
In Lugol absorbiert = 0,0 „ „

87,6 ccm der normal verdünnten Blutkörperchenaufschwemmung banden = 8,36 ccm H_3As
100 ccm der normal verdünnten Blutkörperchenaufschwemmung banden, ohne gesättigt zu sein, in 20 Min. = 9,55 ccm H_3As

16. 48,4 ccm Gas von 13,4 pCt. bei 17° und 759 mm mit 101,6 ccm einer Mischung von 1 Teil Blutkörperchenbrei + 2 Teilen destilliertem Wasser 10 Min. geschüttelt und 10 Min. übergeleitet. Der Rest in Lugol'sche Lösung geleitet; dort wurden absorbiert 0,0 ccm.

48,4 ccm Gas von 13,4 pCt. = 6,49 ccm H_3As
In Lugol absorbiert = 0,0 „ „

101,6 ccm normal verdünnter Blutkörperchenaufschwemmung banden = 6,49 ccm H_3As
100 ccm der normal verdünnten Blutkörperchenaufschwemmung banden, ohne gesättigt zu sein, in 10 Min. = 6,39 ccm H_3As

Bei der dritten Versuchsreihe folgte ich genau Joachimoglu's Anordnung und schüttelte das Gas in einer offenen Gaspipette mit der zu untersuchenden Flüssigkeit so lange, bis diese ganz mit der Gasmischung gesättigt war, und ein Stück auf den freien Schenkel der Pipette gelegtes Silbernitratpapier durch nicht mehr absorbierten freien H_3As gelblich bzw. bräunlich gefärbt wurde. Bürette und Gaspipette bleiben bei dieser Methode durch eine Kapillare verbunden. Bei dieser Methode geht eine gewisse, wenn auch kleine Menge Arsenwasserstoff verloren. Ich habe deshalb hier von der Berücksichtigung der Temperatur und des Druckes abgesehen, aber das Restgas noch in Lugol'sche Lösung geleitet, um den nicht gebundenen Arsenwasserstoff zu absorbieren. Auch die Werte, die ich hierbei fand, waren eindeutig.

Angewendet:

Versuch Nr.	ccm Flüssigkeit	+ ccm Gasgemisch	% H_3As	Geschüttelt Min.	$AgNO_3$ Papier gefärbt?	Gebunden ccm H_3As	100 ccm	banden ccm H_3As	Erfolgte Sättigung der Flüssigkeit?
19	160 phys. NaCl-Lösg.	20,0 ccm in 2 Portion.	8,3	2 × 5	ja	1,40	physiol. NaCl-Lösg.	0,88	ja
18	160 unverdünntes Serum	35,0 „ „ 3 „	8,3	3 × 5	ja	2,85	unverdünnt. Serum	1,78	ja
22	160 normal verdünntes Serum	40,0 „ „ 2 „	13,8	2 × 10	ja	3,38	normal verdünntes Serum	2,11	ja
17	160 unverdünnt. Blut	93,2 „ „ 6 „	8,3	6 × 5	nein	7,74	unverdünntes Blut	4,84	nein
20	160 „ „	86,8 „ „ 4 „	13,8	4 × 12	nein	11,58	„ „	7,24	nein
21	160 normal verdünntes Blut	86,8 „ „ 4 „	13,8	4 × 12	nein	11,78	normal verdünntes Blut	7,36	nein



Bei all den bisher erwähnten Versuchen wurde das Restgas bestimmt und durch Vergleichung der Werte des nicht gebundenen Arsenwasserstoffs ein Rückschluss auf den gebundenen Arsenwasserstoff gezogen. Am überzeugendsten wäre aber die Bindungsfähigkeit der einzelnen Blutbestandteile festzustellen, wenn der wirklich gebundene Arsenwasserstoff und nicht sein Restgas bestimmt würde. Diese Versuche stiessen zuerst auf gewisse Schwierigkeiten, über die an anderer Stelle berichtet werden wird. Zuletzt gelang es aber doch, ganz einwandfreie Analysen zu bekommen. Und zwar wurde in der Weise verfahren, dass ich die Absorptionsversuche anstellte, dann die mit Arsenwasserstoff behandelte Flüssigkeit Herrn Geheimrat Lockemann weitergab und dieser sie seinem Assistenten, Herrn Dr. Ulrich, zur Analyse zustellte. Ich danke Herrn Dr. Ulrich auch an dieser Stelle herzlich für das grosse Interesse, das er diesen Untersuchungen entgegenbrachte.

Zur Durchführung dieser direkten As-Bestimmungen wurde bei den Versuchen 23, 24, 25, 26 folgende gravimetrische Methode gewählt:

Nach dem Aufschluss mit $KClO_3$ und HCl wurde filtriert, heiss ausgewaschen und das salzsaure Filtrat mit H_2S ausgefällt und filtriert. Der Filterrückstand (zumeist schmutzig braungelb gefärbt) wurde in heissem konzentrierten Ammoniak gelöst, mehrfach mit Ammoniak noch ausgezogen, die Lösung eingedampft und mit HNO_3 oxydiert. Dann wurde mit H_2O und HCl aufgenommen, mit schwefliger Säure unter Erhitzen reduziert und nochmals heiss mit H_2S ausgefällt, filtriert, Rückstand wie oben in heissem NH_3 gelöst, Lösung eingedampft und mit HNO_3 oxydiert. Der Rückstand wurde mit wenig HCl aufgenommen und das As nach der Methode von Levol [s. Treadwell[1]] als $MgNH_4AsO_4$ abgeschieden und als $Mg_2As_2O_7$ zur Wägung gebracht:

Bei diesen Analysen ergaben sich folgende Werte:

23. 160 ccm normal verdünntes Serum + 41,8 ccm Gas von 15,4 pCt. H_3As bei 19° und 757 mm ungefähr $^3/_4$ Stunden behandelt.

Gefunden: 0,0077 g $Mg_2As_2O_7$ = 0,0037 g As

160 ccm normal verdünntes Serum brauchten also zur Sättigung . . . . = 3,7 mg As = 1,11 ccm H_3As

100 ccm normal verdünntes Serum brauchten zur Sättigung . . . . = **0,69** „ „

24. 160 ccm normal verdünnter Blutkörperchenbrei + 82,8 ccm Gas von 15,4 pCt. H_3As bei 20,5° und 757 mm ungefähr $^3/_4$ Stunden behandelt.

Gefunden: 0,0638 g $Mg_2As_2O_7$ = 0,0308 g As

160 ccm normal verdünnter Blutkörperchenbrei brauchten also zur Sättigung . . . . . . = 30,8 mg As = 9,21 ccm H_3As

100 ccm normal verdünnter Blutkörperchenbrei brauchten zur Sättigung . . . . = **5,75** „ „

25. 160 ccm Blutkörperchenbrei in Stärke des 10fach verdünnten Blutes mit 71,0 ccm Gas von 15,4 pCt. bei 23° und 758 mm, etwa $^3/_4$ Stunden behandelt.

---

1) Quantitative Analyse. S. 169 (9. Aufl. Bd. II).

Gefunden: 0,0387 g $Mg_2As_2O_7$ = 0,0187 g As
160 ccm Blutkörperchenbrei in Stärke des 10fach verdünnten Blutes brauchten zur Sättigung . . = 18,7 mg As = 5,59 ccm H_3As
100 ccm Blutkörperchenbrei . . . . = **3,49** „ „

26. 160 ccm normal verdünntes Pferdeserum (2 Teile + 1 Teil phys. NaCl) mit 41,6 ccm Gas von 15,4 pCt. bei 23,5° und 757 mm, etwa 3/4 Stunden behandelt.
Gefunden: 0,0058 g $Mg_2As_2O_7$ = 0,0028 g As
160 ccm normal verdünntes Serum brauchten zur Sättigung . . . . = 2,8 mg As = 0,84 ccm H_3As
100 ccm normal verdünntes Serum . . . . = **0,52** „ „

Die beiden nächsten Analysen wurden auch gravimetrisch, aber nach einer anderen Methode bestimmt, und zwar auf folgende Weise:

Nach dem Aufschluss mit $KClO_3$ und HCl wurde der jedesmalige Kolbeninhalt filtriert und mehrmals heiss ausgewaschen. Das Filtrat + Waschwasser wurde in mehreren Portionen (à 300 ccm) nach Jannasch und Seydel[1]) unter Zugabe von je 3 g Hydrazinhydrochlorid + 1 g KBr + 100 ccm HCl (spez. Gew. 1,19) der Destillation unterworfen (im As-Destillierapparat). Das As geht als $AsCl_3$ in die Vorlage. Nun wurde mit H_2S das As als Sulfid ausgefällt und abfiltriert. Der Filterrückstand wurde in heissem Ammoniak gelöst, die Lösung eingedampft und mit HNO_3 oxydiert. Der Eindampfrückstand wurde mit wenig HCl aufgenommen und das As als $(Mg(NH_4)AsO_4$ nach Levol abgeschieden. Der abfiltrierte Niederschlag wurde noch einmal gelöst, das Arsen wieder mit H_2S gefällt, in das Magnesiumsalz übergeführt und als $Mg_2As_2O_7$ gewogen.

Es ergaben sich hierbei die folgenden Werte:

27. 60,8 ccm Gas von 13,4 pCt. bei 759 mm und 16,5° mit 89,2 ccm normal verdünntem Serum 25 Minuten geschüttelt, 12 Min. übergeleitet. Restgas in Lugol übergeführt. Der As-Gehalt der Flüssigkeit gravimetrisch bestimmt.
Gefunden: 0,0130 g $Mg_2As_2O_7$ = 0,0063 g As
89,2 ccm normal verdünntes Serum . . . . = 6,3 mg As = 1,88 ccm H_3As
100 „ „ „ „ . . . . . = 7,1 „ „ = 2,11 „ „

28. 62,4 ccm Gas von 13,4 pCt. bei 17° und 759 mm mit 87,6 ccm normal verdünnter Blutkörperchenmischung 20 Min. geschüttelt, 10 Minuten übergeleitet. Das Restgas in Lugol geleitet. Der As-Gehalt der Flüssigkeit gravimetrisch bestimmt.
Gefunden: 0,0471 g $Mg_2As_2O_7$ = 0,0228 g As
87,6 ccm normal verdünnte Blutkörperchenmischung = 22,8 mg As = 6,82 ccm H_3As
100 „ „ „ „ = 25,9 „ „ = 7,78 „ „

Versuch Nr. 27 ist identisch mit Versuch 14, Versuch Nr. 28 mit Versuch 15. Bei 27 und 28 ist das As direkt gravimetrisch, bei 14 und 15 indirekt durch Restgasmessungen volumetrisch bestimmt worden, so dass sich ein direkter Vergleich zwischen den beiden Methoden ziehen lässt.

Bei Versuch 14 fand ich (volumetrisch): 100 ccm normal verdünntes Serum = 2,8 ccm H_3As bei 16,5° u. 759 mm = **2,64** ccm H_3As bei 0° und 760 mm.

Versuch 27 ergab (gravimetrisch): 100 ccm normal verdünntes Serum = **2,11** ccm H_3As bei 0° und 760 mm.

1) Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1910. Bd. 43. S. 1218.



Ferner fand ich bei Versuch 15 (volumetrisch): 100 ccm normal verdünnter Blutkörperchenbrei = 9,55 ccm H_3As bei 17° und 759 mm = 8,98 ccm H_3As bei 0° und 760 mm.

Versuch 28 ergab (gravimetrisch): 100 ccm normal verdünnter Blutkörperchenbrei = 7,78 ccm H_3As bei 0° und 760 mm.

Diese Vergleichsresultate ergaben beide Male etwas geringere Werte für die gravimetrische Methode.

Ich führe dieses Minus zum Teil auf das Verbleiben einer gewissen Menge des Gasgemisches im Ueberleitungssystem zurück, zum Teil auf den langen Weg der gravimetrischen Analyse. Immerhin steht diese kleine Differenz in gar keinem Verhältnis zu dem auch hier so sehr deutlichen Unterschied zwischen hämoglobinhaltiger und hämoglobinfreier Mischung. Auch hier ganz gleichlaufend bei beiden Methoden zwischen Serum und Hämoglobin ein Verhältnis von mindestens 1 : 3.

Stelle ich alle diesbezüglichen Versuche nochmals kurz zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

Es banden je 100 ccm	Versuch	innerhalb	ccm H_3As	und waren gesättigt?
Physiolog. NaCl-Lösung	Nr. 19	10 Min.	0,88	ja
	„ 10	30 „	3,91	„
Unverdünntes Serum	Nr. 18	20 Min.	1,78	ja
	„ 11	30 „	2,83	„
Normal verdünntes Serum	Nr. 26	45 Min.	0,52	ja
	„ 23	45 „	0,69	„
	„ 27	30 „	2,11	„
	„ 22	20 „	2,11	„
	„ 14	35 „	2,81	„
	„ 12	30 „	3,42	„
10 fach verdünntes Blut	Nr. 25	45 Min.	3,49	nein
Unverdünntes Blut	Nr. 17	30 Min.	4,84	nein
	„ 24	45 „	5,75	„
	„ 20	50 „	7,24	„
	„ 8	30 „	14,71	fast
	„ 9	30 „	15,17	„
Normal verdünnter Blutkörperchenbrei	Nr. 16	10 Min.	6,39	nein
	„ 21	50 „	7,36	„
	„ 28	30 „	7,78	„
	„ 15	20 „	9,55	„
	„ 13	30 „	15,24	fast

Diese Tabelle zeigt deutlich den grossen Unterschied in der Bindungsfähigkeit zu H_3As zwischen hämoglobinfreien und hämoglobinhaltigen Flüssigkeiten. Es besteht ein Unterschied von ungefähr 1 : 3.

Einige Zahlen scheinen zunächst diesen Angaben zu widersprechen. So banden bei Versuch 10 100 ccm physiologischer NaCl-Lösung 3,91 ccm H_3As, und bei Versuch 17 100 ccm reines Blut nur 4,84 ccm H_3As. Das ist aber nur ein scheinbarer Widerspruch. Ich hatte bei den Versuchen nicht immer einen grossen Gasometer zur Verfügung, musste dann das H_3As in kleineren Mengen darstellen und ab und zu kleinere Restmengen mit zur Analyse verwerten. Dieselben



genügten immer zur Sättigung des Serums und der physiologischen Kochsalzlösung, nie aber zur Sättigung der Hämoglobin in normalen Mengen enthaltenden Flüssigkeiten. Gesättigte und nicht gesättigte Lösungen sind deshalb bei diesen Zahlen wohl zu unterscheiden. Da die nicht gesättigten Lösungen hier nur bei den hämoglobinhaltigen Versuchen gefunden wurden und der Durchschnitt trotzdem bei diesen blutfarbstoffhaltigen Lösungen dreimal so gross ist wie bei den hämoglobinfreien, so würden durchweg gesättigte Hämoglobinmengen von normalem Hämoglobingehalt sicher eine noch grössere Verhältniszahl zeigen.

Die Bindungswerte unterschieden sich auch je nach Ausführung der Versuche. Versuche in geschlossener Gaspipette absorbierten etwas mehr H_3As als in offener. Besonders schien hierbei NaCl-Lösung und Serum den H_3As in etwas grösserer Menge locker zu adsorbieren (Versuch 10, 12). Ferner ergaben die gravimetrischen Bestimmungen etwas niedrigere Werte als die volumetrischen. Aus diesem Grunde sind die Zahlen am meisten überzeugend und der Wirklichkeit entsprechend, die, unter gleichen Bedingungen gefunden, ein und derselben Versuchsreihe angehören.

Aber das eine, was für die Beurteilung unserer Frage allein ausschlaggebend ist, war immer festzustellen. Innerhalb der einzelnen Versuchsreihen besteht der auffallende Unterschied in der Bindung mit H_3As zwischen hämoglobinfreien und hämoglobinhaltigen Lösungen. Um den Unterschied, den die einzelnen Flüssigkeiten unter gleichen Bedingungen ergeben, nochmals recht deutlich zu zeigen, habe ich in folgender Tabelle die Zahlen auch nach den einzelnen Versuchsgruppen zusammengestellt.

Gruppe	Versuch	Es banden je 100 ccm Flüssigkeit	in Min.	ccm H_3As	und waren gesättigt?
1	10	Physiolog. NaCl-Lösg.	30	3,91	ja
	11	Unverdünntes Serum	30	2,83	"
	12	Normal mit phys. NaCl verdünntes Serum	30	3,42	"
	9	Unverdünntes Blut	30	12,85	fast
	8	Unverdünntes Blut	30	14,71	"
	13	Normal verdünnter Blutkörperchenbrei	30	15,24	"
2	14	Normal verdünntes Serum	35	2,80	ja
	16	Normal verdünnter Blutkörperchenbrei	10	6,49	nein
	15	Normal verdünnter Blutkörperchenbrei	20	9,50	"
3	19	Physiolog. NaCl-Lösg.	10	0,88	ja
	18	Unverdünntes Serum	20	1,78	"
	22	Normal verdünntes Serum	20	2,11	"
	17	Unverdünntes Blut	30	4,84	nein
	20	Unverdünntes Blut	50	7,24	"
	21	Normal verdünnter Blutkörperchenbrei	50	7,36	"
4	26	Normal verdünntes Serum	45	0,52	ja
	23	Normal verdünntes Serum	45	0,69	"
	25	10 fach verdünntes Blut	45	3,49	nein
	24	Unverdünntes Blut	45	5,75	"
5	27	Normal verdünntes Serum	30	2,11	ja
	28	Normal verdünnter Blutkörperchenbrei	30	7,78	nein



Schliesslich bin ich noch auf Joachimoglu's Einwand eingegangen, der besagt, dass zwischen CO-freiem und CO-haltigem Blut sich kein Unterschied in der Bindungfähigkeit von H_3As zeige. Ich wiederholte meine früheren diesbezüglichen Versuche und fand folgendes:

Versuch 29. 78,0 ccm unverdünntes Pferdeblut, 30 Minuten behandelt mit	72,0 ccm Gas von 17,0 pCt. H_3As
Nicht gebunden	61,8 „ „
78,0 ccm unverdünntes Pferdeblut banden	10,2 ccm H_3As
100 ccm unverdünntes reines Blut banden	**13,08** ccm H_3As.
Versuch 30. 78,0 ccm desselben Blutes, das aber völlig mit reinem CO gesättigt war, 30 Minuten behandelt mit	72,0 ccm Gas von 17,0 pCt. H_3As
Nicht gebunden	65,2 „ „
78,0 ccm CO-gesättigtes Pferdeblut banden	6,8 ccm H_3As
100 ccm CO-gesättigtes Pferdeblut banden	**8,72** ccm H_3As.
Versuch 31. 78,0 ccm desselben Blutes, das völlig mit reinem CO gesättigt war, 30 Minuten behandelt mit	72,0 ccm Gas von 17,0 pCt. H_3As
Nicht gebunden	65,0 „ „
78,0 ccm CO-gesättigtes Pferdeblut banden	7,0 ccm H_3As
100 ccm CO-gesättigtes Pferdeblut banden	**8,97** ccm H_3As.

Diese Zahlen entsprechen genau meinen früheren Angaben.

Vergleiche ich alle diese Werte untereinander und mit meinen früher gefundenen diesbezüglichen Zahlen, so lässt sich mit Bestimmtheit sagen: Diese Resultate bestätigen sämtlich meine früheren Angaben. Das Hämoglobin, in der Menge wie es im Blute vorkommt, bindet den H_3As viel energischer, wie die anderen Blutbestandteile und wie physiologische Kochsalzlösung. In meiner früheren Arbeit hatte ich den Unterschied in der Bindungsfähigkeit zwischen H_3As und Serum einerseits und H_3As und Hämoglobin andererseits wie 1 : 2 angegeben. Jetzt fand ich ihn meist sogar wie 1 : 3 und manchmal noch höher. Ob die Blutkörperchen mit Aqua dest. hämolysiert oder mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt wurden, war ohne Belang. Mit Kohlenoxyd gesättigtes Blut bindet H_3As in geringerem Masse wie reines Blut.

Mit dem Zusatz von Hämoglobin zum Serum nimmt die Bindungsfähigkeit zu H_3As zu und steigt mit der Menge des vorhandenen Hämoglobins. Versuch 26 (normales Blut) und Versuch 27 (zehnfach verdünntes Blut) zeigen diesen Unterschied deutlich.

An dieser Stelle möchte ich noch mit einigen Worten auf die Tab. S. 59 der Ausführungen Joachimoglu's hinweisen. Aus dieser Zahlenreihe lässt sich in der zur Diskussion stehenden Frage ein einwandfreies Urteil nicht fällen, weil die sämtlichen Blutbestandteile nicht verglichen und ihre Quantitäten, wie sie im normalen Blut vorliegen, nicht berücksichtigt wurden. Trotzdem kann man einige interessante Einzelheiten herauslesen. So heisst es bei Versuch

Nr. 9: 65 ccm 0,9 proz. NaCl-Lösung banden . . . . . . 15,2 pCt. H_3As
„ 4: 65 ccm 5fach verdünntes Eselsblut banden . . . . 30,0 „ „

Das ist gerade das Doppelte, also so, wie ich es früher angab.



Ferner ist bei den Versuchen 3, 6, 8 eine 10 proz. Verdünnung von reinem Blut benutzt worden:

Nr. 3	band	. . .	22,7 pCt. H_3As
„ 6	„	. . .	14,2 „ „
„ 8	„	. . .	20,3 „ „
			57,2 pCt. : 3.

Im Durchschnitt wurden **19,1** pCt. H_3As von dieser 10 proz. Blutverdünnung gebunden.

Bei Versuch 2 und 4 ist eine 20 proz. Verdünnung angewendet:

Nr. 2	band	. . .	28,6 pCt. H_3As
„ 4	„	. . .	30,0 „ „
			58,6 pCt. : 2.

Im Durchschnitt wurden von dieser 20 proz. Blutverdünnung **29,3** pCt. gebunden. Die 20 proz. Blutverdünnung band 10 pCt. mehr. Also mit steigender Konzentration des Hämoglobins steigendes Bindungsvermögen zu H_3As.

Diese Zahlen aus Joachimoglu's Resultaten sprechen einwandfrei für meine Angaben.

Aus alledem halte ich die Einwände Joachimoglu's bezüglich des Bindungsvermögens des H_3As zu Hämoglobin für nicht stichhaltig. Ich weise sie sämtlich zurück. Ich bin jetzt mehr als je der Ansicht, dass zwischen H_3As und Hämoglobin eine erhebliche Affinität besteht, die, um mit Joachimoglu zu reden, für das Verständnis der Arsenwasserstoffvergiftung von allergrösster Wichtigkeit ist.

Auf die biologisch minder wichtige Frage des Spektrums komme ich an anderer Stelle zu sprechen.



XXII.

Aus der chemisch-physiol. Abt. des Allg. Krankenh. Hamburg-Barmbeck (Direktor: Prof. Dr. Rumpel, Abt.-Vorst.: Dr. J. Feigl).

Körperhöhlenbehandlung mit pharmakologisch wirksamen Gasen.

Ueber die Wirkung des Ozons auf pathogene Keime, normale Schleimhäute und seröse Häute.

Von

Hans Kleinmann.

(Mit 4 Abbildungen und 2 Kurven im Text.)

I. Allgemeines über neue Möglichkeiten therapeutischer Gasanwendung.

Während bisher in der Medizin sich die Anwendung von Pharmaka hauptsächlich auf die Benutzung fester oder flüssiger Aggregatzustände beschränkte und die Verwendung von Gasen — bis auf wenige Ausnahmen — vorzüglich diagnostische oder mechanische Ziele verfolgte, ist es der Zweck vorliegender Arbeit, darauf hinzuweisen, welche Vorteile und mannigfachen Möglichkeiten eine ausgedehntere Anwendung von Gasen bieten könnte, die pharmakologisch wirksame Eigenschaften besitzen.

Ausgehend von den in letzter Zeit häufig ausgeführten Untersuchungen, Luft, Sauerstoff oder Stickstoff, oder überhaupt ein mehr oder weniger indifferentes Gasgemisch zu röntgendiagnostischen oder therapeutischen Zwecken in Körperhöhlen, wie z. B. Pleurahöhle oder Peritonealhöhle einzuführen, kam ich zu der Ueberzeugung, dass es unbedingt Vorteile bieten müsste, infektiöse oder allgemein krankhafte Vorgänge in Körperhöhlen oder Gängen mit Gasen zu behandeln, die desinfektorische oder allgemein pharmakologische Eigenschafen besässen.

Alle Infektionen von Körperhöhlen, die bisher entweder gar nicht lokal (Pleura, Peritoneum, Nierenbecken) oder mit flüssigen Desinfizientien (Blase, Harnröhre, Darmkanal) behandelt werden, wären einer solchen Behandlung zugänglich, und bei gleicher Wirksamkeit des Medikamentes müsste man a priori dem gasförmigen Aggregatzustande den Vorrang geben.

Denn stellt man sich nur vor, wie ausserordentlich tief gebuchtet — im Verhältnis zur Bakteriengrösse — und faltenreich eine Schleimhaut wie die der Blase ist, oder welchen Schutz Bakterien in Drüsenöffnungen und -gängen — wie z. B. in der Harnröhre — finden, so ist es klar, dass eine Lösung, die über die Oberfläche hinwegspült, eine tiefer eindringende Wirkung nicht zu haben vermag.



Anders aber ein Gas. Dasselbe wird, wenn es unter einem leichten Ueberdruck, der natürlich den Verhältnissen angepasst und regulierbar sein muss, durch Hohlräume strömt, die Wandungen derselben anspannen, die Falten glätten und in Buchten und Gänge eindringen.

Auch wäre anzunehmen, dass sich ein Gas bei leichtem Ueberdruck, gemäss den physikalischen Gesetzen, in der Körperflüssigkeit löst und inter- und intrazelluläre Wirkungen hervorzurufen vermöchte.

Ich möchte diesen Gedanken der Ausgasung von Körperhöhlen speziell zu desinfektorischen Zwecken mit der in der Praxis allgemein üblichen Ausgasung von Schiffen vergleichen. Auch hier ist es infolge der Kompliziertheit des Raumes unmöglich, mit Flüssigkeiten eine vollkommene Desinfektion zu erzielen, während die angewandten Gase keimtötend in alle Fugen und Winkel eindringen.

In Frage kämen für eine solche Behandlung eine grössere Zahl von Erkrankungen. So denke ich an die Möglichkeit einer Gasbehandlung von Pyelitis, Zystitis, Urethritis, an die Behandlung der Pleuritis und Peritonitis, an die gynäkologische Anwendung zur Desinfektion der Tuben, des Uterus und der Vagina, an die Einführung von Gasen in den Darm bei Typhus und Ruhr, speziell bei den chronischen Formen, bei denen eine Kotfistel zwecks Durchspülung des erkrankten Darmteiles angelegt ist, denn eine Aufblähung bei Geschwürsbildung könnte selbstverständlich nur unter allergrösster Vorsicht ausgeführt werden, und an die Möglichkeit einer Behandlung entzündeter Gelenkhöhlen.

Selbstverständlich ist für alle diese Behandlungen das Vorhandensein eines geeigneten gasförmigen Pharmakon Voraussetzung. Dasselbe müsste, da vorzüglich infektiöse Prozesse in Frage kommen, stark desinfektorische Eigenschaften besitzen ohne sehr gewebsschädigend zu wirken. Andererseits käme es bei manchen chronischen Formen der Entzündung, wie z. B. der chronischen Zystitis oder Pleuritis nicht so unbedingt darauf an, jedes Bakterium zu töten, als vielmehr einen gewebsreizenden und heilungsanregenden Einfluss auszuüben.

Es wäre hier einzuwenden, dass für diesen letzteren Zweck eine Flüssigkeit dieselben Dienste leisten könnte, doch ist dem zu entgegnen, dass auch hier dem Gase durch Aufblähen der Höhle oder des Ganges weiterreichende Wirkung zugesprochen werden muss. Auch ist es einleuchtend, dass bei der Füllung der Pleura- oder Peritonealhöhle ein Gas, das wieder abgesogen werden kann oder leicht resorbiert wird, einer Flüssigkeit gegenüber grosse Vorteile bietet.

Alle die genannten Bedingungen schienen mir von den bekannteren Gasen am ehesten von dem Ozon erfüllbar.

Dasselbe hat, aus 3 Atomen Sauerstoff bestehend, die Tendenz, ein Atom Sauerstoff abzuspalten, ist daher ein ausserordentlich kräftiges Oxydationsmittel und gibt als Nebenprodukt nur Sauerstoff, der unschädlich vom Gewebe resorbiert werden kann. Dieser Umstand bestimmte mich vor allem, an Stelle von Verdünnungen von Aether, Chloroform, Halogenen, die z. B. als Nebenprodukt die ätzenden Halogenwasserstoffsäuren liefern würden, mit Ozon die ersten experimentellen Unter-



suchungen anzustellen, trotzdem sowohl seine desinfektorische wie auch seine Wirkung auf Gewebe eine sehr umstrittene ist.

Ich werde weiter unten die bisherigen Ergebnisse über Ozonwirkung einander gegenüberstellen. Aus diesen wird hervorgehen, dass, bevor therapeutische Versuche am Menschen vorgenommen werden konnten, eine Untersuchung über seine Wirkung auf pathogene Keime und normale Gewebe vorhergehen musste, welche durch diese Arbeit geliefert wird. Des weiteren werde ich eine kurze Uebersicht über die bisherigen Versuche von Gasanwendung zu therapeutischen Zwecken vorausschicken, aus denen hervorgeht, dass verwandte Gedanken hier und da vorhanden waren, dass aber die Aufmerksamkeit bisher noch nicht auf das allgemeine Prinzip einer Körperhöhlenbehandlung mit pharmakologisch wirksamen Gasen gelenkt worden ist.

Denn es soll noch einmal betont werden, dass die angestellten Versuche nur die ersten Schritte auf einem gewaltigen Gebiete darstellen, und dass, wenn sich die Ueberzeugung von der Bedeutung des gasförmigen Pharmakon Bahn bräche, durch Arbeiten auf diesem noch sehr wenig durchforschten Gebiete, sich vielleicht Gase auffinden liessen, deren Eigenschaften für den geforderten Zweck günstigere wären, als bei den bisher geprüften.

Was die Gefahr einer solchen Behandlung betrifft, durch Ueberdruck Gas in die Kapillaren zu pressen und hierdurch eine Embolie zu verursachen, so muss ich dieselbe zwar zugeben, möchte sie aber doch als sehr gering bezeichnen. Denn bei der doch schon unzählige Male geübten Behandlung des Pneumothorax und der des jetzt neuerdings in Aufnahme gekommenen Pneumoabdomens, bei denen das Gas ebenfalls mit einem gewissen Ueberdruck in Körperhöhlen gebracht wird, gehören Unglücksfälle doch zu den Seltenheiten.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich nun eine weitere Möglichkeit der Anwendung von Gasen als Pharmaka darstellen, die ich zwar in dieser Arbeit nicht behandle, die sich mir aber als Fortführung des oben gezeichneten Gedankenganges ergeben hat und deren experimentelle Durchforschung ich auch in späterer Zeit beabsichtige.

Es handelt sich hier um die Vorstellung, dass auch bei Einführung in die Blutbahn die Anwendung von Gasen gegenüber der von Flüssigkeiten bestimmt Vorteile zu bieten imstande sein müsste, und dass weiterhin diese Einführung an sich therapeutische Wirkungen hervorrufen könnte.

Gibt man wie bisher ein Pharmakon beispielsweise durch eine Injektion in Form einer Lösung in die Blutbahn, so hat man in dem Augenblick der Einverleibung die Herrschaft über dasselbe verloren. Der Körper lässt es intakt, deponiert es, oder scheidet es aus, und lässt dem therapeutischen Wirken allein die Möglichkeit einer nochmaligen Zuführung offen.

Würde man aber an Stelle der Flüssigkeit ein Gas in der Form anwenden, dass der Patient dasselbe in einer Kammer nach Art der Taucherglocke (Caisson, pneumatische Kammer), in der das Gas unter einem hohen Drucke stände, einatmete, so würde sich das Pharmakon



im Blute lösen und zwar genau entsprechend dem Partialdrucke, unter dem das angewandte Gas in dem Caisson steht.

Ein physiologisches Beispiel für diese Annahme liefert der Stickstoff, der sich ja entsprechend dem Drucke der Atmosphäre in 1,2 [Bohr[1])] resp. 1,04 Vol.-Proz. [Buckmaster und Gardner[2])] im Blute physikalisch gelöst findet, ohne aber, nach den bisherigen Kenntnissen, eine bestimmte Funktion zu erfüllen.

Es wäre also bei respirierbaren Gasen durch diese Form der Anwendung durchaus möglich, eine bestimmte Konzentration ihrer Lösung im Blute, einen „Pharmakonspiegel“ aufrecht zu erhalten, da dieser ja nur von der Grösse des Partialdruckes, unter dem das Gas im Caisson stände, abhängt. Wie weit natürlich jedesmal ein Abbau oder ein Fortschaffen des Pharmakon im Körper stattfände, ist natürlich von der chemischen Konstitution des angewandten Gases abhängig und ist nur von Fall zu Fall feststellbar. Allgemein lässt sich aber sagen, dass diese Form der Anwendung doch eine bisher unbekannte Regulationsmöglichkeit des Pharmakonspiegels im Blute an die Hand gibt, und dass sie die gleichmässige Einwirkung eines Pharmakon über Stunden, ja über Tage und länger hinaus ermöglichte.

Die Gefahr einer Gasentwicklung im Blute und somit einer Embolie besteht, wie die Erfahrungen an Tauchern lehrten, nur bei zu schneller Erniederung des Druckes, entspricht also einem technischen Fehler und ist vermeidbar.

Weit ernster wäre der Einwand, dass die bei diesem Verfahren zwischengeschaltete Lunge auf die meisten Gase mit einer Entzündung reagieren würde.

Und hier ist zu zeigen, dass auch ohne Anwendung eines spezifisch wirksamen Gases, schon die Methodik an sich therapeutische Anwendung finden könnte. Geht man nämlich von einem sicher unschädlichen und nicht an sich spezifisch wirksamen Gase, dem Sauerstoff, aus, indem man durch Einatmung von Sauerstoff, der unter einem hohen Druck steht, in einem Caisson eine Aufnahme des Gases in das Blut erzielte, die stark über die des normalen hinausgeht, so schafft man zweifelsohne einen Zustand, der von dem, der für den normalen Stoffwechsel Bedingung, abweicht.

Ist das aber der Fall, so ist a priori zu erwarten, dass für alle Infektionsprozesse, die sich im Blute abspielen, und die ihr Optimum in den von der Natur gebotenen Verhältnissen des Organismus finden, ein solches Herausrücken des Körpers aus der Gleichgewichtslage eine Schädigung bedeutet, die vielleicht für ihre Ueberwindung von Bedeutung ist.

Es ist dies im Grunde nichts anderes, als das Prinzip der Bierschen Stauung in Anwendung auf den Gesamtorganismus. Denn auch die Heilergebnisse nach einer Stauung werden ja meistens so erklärt,

1) Ch. Bohr, Handbuch d. Physiol. von W. Nagel, Bd. 1. S. 117. Braunschweig 1915.

2) G. A. Buckmaster and J. A. Gardner, Journ. of physiol. 1912. Vol. 43. p. 401.



dass eben ein abnormer Stoffwechselzustand geschaffen ist, dem sich das Bakterienleben nicht anzupassen vermag.

Selbstverständlich sind diese Vorstellungen reine Theorien, die erst der experimentellen Untersuchung und Begründung bedürfen, und die ich vorzunehmen auch beabsichtige.

Doch zeigen diese Gedankengänge, welche Möglichkeiten für die Anwendung von Gasen als Pharmaka noch vorhanden und lassen es als denkbar erscheinen, dass, ebenso wie die Anwendung von Injektionen dem vorher geübten Einbringen eines Pulvers unter die Haut einen gewaltigen Fortschritt bedeutete, die Anwendung von Gasen gegenüber Flüssigkeiten sich zu der höheren Form der Medikamentanwendung entwickelt.

II. Ueber die bisherigen Prinzipien der Gasanwendung.

Bisher diente die Anwendung von Gasen in der Medizin hauptsächlich mechanischen Zwecken. Ich erinnere hier an den Zweck der von Forliani und Brauer geschaffenen Pneumothoraxtherapie, den „Lungenkollaps". Weiter gibt P. E. Livierto[1]) als Indikationen für den Pneumothorax an Hinderung von Verwachsungen, Unterbrechung des Lymphstromes von der Lunge zur Pleura cost. und Hinderung des Austrittes toxischer Substanz aus der Lunge. Also rein mechanische Gesichtspunkte. Dass natürlich daneben auch gewisse chemische Reaktionen ausgelöst werden, geht aus den Angaben über Zusammensetzung der Gase im Pneumothorax nach Stickstoffeinblasung hervor. So zeigen Tachau[2]) und Tachau und Thilenius[3]) das Vorhandensein von CO_2 und O_2 neben dem eingeführten N. Dem an sich so indifferenten Stickstoff sollen übrigens an sich pharmakologische Wirkungen zukommen, denn A. Cantorini und Arena[4]) schreiben bei der Füllung des Pneumothorax mit N diesem Gase auch eine sedative, Dyspnoe lindernde und Bindegewebsbildung anregende Wirkung zu. Hinsichtlich der Technik der Pneumothoraxbehandlung, die für die hier geplante Therapie von Bedeutung, verweise ich auf die umfangreiche Literatur der letzten Jahre und nenne aus ihr nur die zusammenfassenden Arbeiten von Schwenkenbecher[5]), Schüle[6]), Rautenberg[7]), Decker[8]), Faschinghausen und Eisler[9]), bei denen die weiteren Literaturangaben gegeben.

Einführung von Gas in die Bauchhöhle, speziell die Einblasung von Luft oder Stickstoff zur Behandlung der tuberkulösen Peritonitis, bei der

1) P. E. Livierto, Riforma med. 1915. 50.

2) Tachau, Naturhist.-med. Verein zu Heidelberg, r. u. 18. Dez. 1917.

3) Tachau und Thilenius, Zeitschr. f. klin. Med. 1916. Bd. 82. H. 3 u. 4.

4) A. Cantorini und G. Arena, Ref. med. 50. 15.

5) Schwenkenbecher, Med. Kl. Bd. 20.

6) Schüle, Deutsche med. Wochenschr. Bd. 33.

7) Rautenberg, Münch. med. Wochenschr. 1920. S. 645. 32. Kongr. f. inn. Med. Dresden 1920. 20—23. April.

8) Decker, Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 23. S. 664.

9) Faschinghausen und Eisler, Münch. med. Wochenschr. 1920. S. 1392.



ja auch die Laparotomie zur Anwendung gelangt, wurde schon vor einer Reihe von Jahren vorgenommen. Ich nenne hier die Arbeiten von Moselig-Morhoff[1]), Nollen[2]), Biedert[3]) und Alexander[4]). Ueber diese, wie überhaupt über die bisher angewandte Luftfüllung der Bauchhöhle gibt David[5]) eine sehr gute Literaturübersicht, auf die ich verweise. Dieser Autor schreibt übrigens: „Ich selbst habe später als Schmidt's Assistent häufig Einblasungen von O_2, Luft und Ozon bei tuberkulöser Peritonitis und anderen Indikationen mit bestem Erfolg vorgenommen", macht aber über diese Indikationen und Anwendungsform des Ozons usw. keinerlei Angaben. Neuerdings hat Schlesinger[6]) wieder die Peritonitis tuberculosa exsudativa mit Stickstoffeinblasungen behandelt und will gute Erfolge erzielt haben. Aus anderen Gesichtspunkten, nämlich der Blutstillung, ist eine abdominale Gasfüllung von Kelling[7]) vorgeschlagen worden.

Schliesslich ist hier noch der sogenannten Vaporisation des Uterus zu gedenken, sowie eines älteren Vorschlages zur Abortivbehandlung der Endometritis mit Bromdämpfen[8]). Aktuell ist die Luftfüllung des Abdomens wieder geworden, seitdem Goetze[9]), Decker[10]), Lorey[11]), Meyer-Betz[12]), Rautenberg[13]), Faschingsbauer und Fiedler[14]), Mayer[15]), Schmidt[16]) auf die röntgendiagnostische Verwendung hingewiesen und die Methodik ausgebaut haben.

Ueber die Heilwirkung der Lufteinblasung bei Gallenvergrösserung, Leberschwellung und einem Falle nicht geklärter Diagnose berichtet Kästle[17]). Aehnliche Resultate hatte A. Mayer (l. c.) bei Adhäsionen. In Frage kommt nach diesem für die Heilwirkung wohl eine Art Massage, die das Gas ausübt, wie vielleicht auch eine Hyperämie.

Während all diese Behandlungsformen sich mehr oder minder auf mechanische Wirkungen stützen oder eine Erklärung für die Wirkung noch offen lassen, ist andererseits versucht worden, die Expansionskraft

1) Moselig-Morhoff, Wiener med. Presse. 1893. S. 1.
2) Nolen, Berl. klin. Wochenschr. 1893. S. 813.
3) Biedert in Benedikt-Fischl, Lehrb. f. Kinderheilk. 1902. S. 342.
4) Alexander, Berl. klin. Wochenschr. 1903. S. 975.
5) David, Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 31. S. 907.
6) Schlesinger, Ther. d. Gegenw. 1919. H. 1.
7) Kelling, Zeitschr. f. Biol. Bd. 44. S. 161.
8) Nisot, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1897. Bd. 6. H. 4.
9) Goetze, Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 35. S. 979; Nr. 46. S. 1275.
10) Decker, Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 5. S. 141.
11) Lorey, Verhandl. d. deutschen Röntgenges. 1912. 8.
12) Meyer-Betz, Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 15. S. 810.
13) Rautenberg, Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 24. S. 1205; Berl. klin. Wochenschr. 1914. Nr. 36; ebendas. 1918. Nr. 24; Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 8.
14) Faschingsbauer und Fiedler, Wiener klin. Wochenschr. 1920. Nr. 39. S. 853.
15) A. Mayer, Zentralbl. f. Gynäkol. 1920. Bd. 44. Nr. 48.
16) Schmidt, Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr 8.
17) Kästle, Münch. med. Wochenschr. 1920. Bd. 42. S. 1205.



des Gases dadurch nutzbar zu machen, dass man sie zur Fort- und Tiefertreibung flüssiger Pharmaka in Form von Schäumen zu verwenden sucht. Diese schaumbildenden, gasentwickelnden Medikamente, die in Form der Orthozonstifte, Styli spumanti (Luitpoldwerke), Cholevalstäbe (Merck), Gonostyli (Beiersdorf), Semoritabletten usw., hauptsächlich zur Desinfektion von Wunden oder der Harnröhre zur Anwendung kommen, benutzen meistens bei der Lösung des Medikamentes entstehende Kohlensäure, um das Pharmakon in Form eines Schaumes sich selbständig im Fistelgang, der Wundhöhle oder Harnröhre ausdehnen zu lassen. Schon theoretisch erscheint eine solche Anwendungsform unzweckmässig, da einem voluminösen, kompakten Schaum kaum die Eigenschaft zuzuschreiben ist, in feine Gänge und Recessus einzudringen. Und experimentelle Untersuchungen bestätigen diese Kritik. So konnte H. Brauns[1]) nach Exstirpation eines Uterus zeigen, dass der von einem vor der Operation in die Zervix eingeführten Cholevalstäbchen, das mit Methylviolett versetzt war, herrührende Schaum nur die Höhen der Schleimhautfalten gefärbt hatte und im Gegenteil eher zu einer Verkleisterung Anlass gegeben hatte.

Des weiteren warnt Hans[2]) vor der Anwendung gaserzeugender Mittel in Wundkanälen und engen Körperhöhlen wegen der Gefahr einer explosiven Wirkung. Und da ja bei dieser Form der Anwendung weder die Gasmenge noch der Gasdruck regulierbar, ist diese Warnung sicherlich berechtigt.

Wir kommen also zu dem Schlusse, dass die bisher geschilderte Anwendung von Gasen vorzüglich mechanische und diagnostische Ziele verfolgte, und dass die indirekte Anwendung von Gasen zu Schaumbildungen unzweckmässig ist.

Ausser diesen Versuchen ist meines Wissens nur noch die Anwendung des Ozons zu therapeutischen Zwecken in Frage gekommen.

Ueber Ziel und Ergebnisse wird im folgenden Abschnitt berichtet.

III. Ziel und Wirkung der bisherigen Ozonanwendung.

1. Ozonwirkung auf Gewebe und therapeutische Anwendung.

Der grösste Teil aller bisher angestellten Untersuchungen über Ozon erstreckt sich auf seine Anwendbarkeit als Desinfiziens ausserhalb des Körpers. Einige Arbeiten liegen allerdings vor, die versuchen, das Ozon auch direkt auf den menschlichen Körper wirken zu lassen. Entweder enthalten diese aber nicht den Gedanken, das Gas zur Desinfektion von Körperhöhlen zu verwenden, oder es fehlt da, wo ähnliche Gedanken angedeutet sind, an fixierten experimentellen Untersuchungen, denn gerade die beiden in Frage kommenden Anregungen von David[3]) und Gauss und Hammer[4]) (s. w. unten) sind in Form vorläufiger mündlicher Mitteilungen in ärztlichen Vereinen gegeben.

1) H. Brauns, Zentralbl. f. Gynäkol. 1920. Nr. 1. S. 16.

2) Hans, Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 30.

3) l. c.

4) l. c.



Schon lange zurückliegend sind die Versuche von Labbé und Oudin in Paris, Ozon zur Behandlung der Tuberkulose einatmen zu lassen. Ueber einen Erfolg ist mir nichts bekannt. Nach Siegmund sollen Kaltblütler nicht unter Ozoneinwirkung leiden, pathogene Keime sollen nicht getötet werden, während Hill und Plack schwere Veränderungen am Lungengewebe bei Tierversuchen festgestellt haben.

In neuerer Zeit (1911) versucht Pfannenstiel[1]) das Ozon zur Behandlung von Lupus und Tuberkulose heranzuziehen, in der Form, dass er JNa innerlich verabreicht und Ozon bis zum Hustenreiz einatmen lässt und dann durch dessen oxydative Wirkung eine Abspaltung von J aus dem JNa erzielen will. 1912 findet sich eine Mitteilung von B. Müller[2]), dass eine Ozonkonzentration, die Bakterien tötet, auch Gewebe zerstören soll und dass es in einer Konzentration von unter 1 : 1000000 günstig auf das Nervensystem wirken soll, während im nächsten Jahre Breisacher[3]) in einer vorläufigen Notiz eine ausserordentlich günstige Wirkung des Ozons auf den Gastrointestinaltraktus bei schwerer Flatulenz und Hyperästhesie der Magenschleimhaut gesehen haben will. Weder irgend welche genauere Daten noch klinische Berichte werden gegeben, sondern es wird eine spätere Veröffentlichung in Aussicht gestellt. 1914 teilt David[4]) in einem Vortrag, dessen Referat keinerlei Angaben über angewandte Menge und Methodik zu entnehmen ist, mit, dass auch nach seinen Erfahrungen Ozon schwere Schädigungen der Lunge hervorruft. Intrapleural, interperitoneal und im Magen-Darmkanal soll es nach Versuchen an Hunden und Kaninchen keine Schädigung hervorrufen. Da 1914 eine keimtötende Wirkung des Ozons ausserhalb eines flüssigen Mediums (s. w. unten) noch geleugnet wurde, versucht David gemeinsam mit Ischinger eine J-Abspaltung nach Eingabe von JNa im Magen-Darmkanal zu erreichen, was mit Ausnahme des unteren Darmkanals auch gelingt. 1915 weist A. Wolff[5]) auf die desodorisierende Wirkung des Ozons hin und empfiehlt es bei der Untersuchung zerfallender Zervix- oder Rektumkarzinome wie zur Desodorisierung von Mastdarmfisteln. Im folgenden Jahre gibt Marek[6]) nun eine grössere experimentelle Untersuchung über die Wirkung des Ozons auf Gewebe. Er zeigte an einer Reihe von Kaninchen, deren Hämoglobingehalt durch Phenylhydrazininjektionen herabgesetzt wurde, dass sie, nachdem sie 3 mal täglich 15 Minuten lang mit 50 mg O_3 behandelt wurden, nach 11 Tagen ein deutliches Ansteigen des Hg-Gehaltes erkennen liessen. Dagegen soll an sich die Ozoneinatmung schädlich

1) S. A. Pfannenstiel, Prag. med. Wochenschr. 1911. Nr. 6.

2) B. Müller, Gewerbehyg. Rundschau d. Inst. f. Gewerbehyg. Frankfurt. 1912. Nr. 6.

3) Breisacher, Arch. f. Verdauungskr. mit Einschl. d. Stoffwechselpath. u. Diätetik. Redig. von Boas. Bd. 19. H. 1. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 20. S. 1108.

4) David, Vortrag im Verein d. Aerzte zu Halle a. S., 27. 5. 1914. Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 36.

5) A. Wolff, Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 11.

6) Marek, Zeitschr. f. Hyg. 1916. Bd. 81. H. 2.



wirken. 50 pCt. gesunder, mit Ozon behandelter Tiere zeigte Gewichtsabnahme, nach Tötung eines mit O_3 behandelten Tieres fanden sich multiple Thrombosen in der Lunge, Hyperämie der Lunge und starke Pigmentinduration.

Der Gedanke, mit Ozon Bakterien im menschlichen Körper zu töten, ist 1918 von Gauss[1]) mit dem Ziele der Behandlung der weiblichen Gonorrhoe ausgesprochen worden. Derselbe ist durch Behandlung der weiblichen Urethra mit Licht dahin gekommen, das hierbei entstehende Ozon für das wirksame Agens anzusehen. Er berichtet in einem Vortrage im ärztlichen Verein zu Freiburg, dass Ozon pathogene Keime töten und günstig auf die weibliche Gonorrhoe wirken soll. Gauss verweist auf spätere Veröffentlichungen. Irgend welche Angaben über Methodik, die angestellten Versuche oder klinische Daten sind dem Protokoll des Vortrages nicht zu entnehmen. Ueber eine besonders gute Wirkung des Ozons in der Wundbehandlung wird 1920 von Wolff[2]) berichtet. Er hat bei einer Behandlungszeit von 6 Minuten 150 mg O_3 auf jauchige gangräneszierende Wunden geleitet und hat, speziell wenn er diese gleichzeitig mit physiologischer NaCl-Lösung oder 2 proz. Borsäurelösung berieselte, sehr gute Erfolge beobachtet. Das Bakterienwachstum soll vermindert, der üble Geruch beseitigt und die Granulationsbildung angeregt werden. Irgend welche Schädigungen der Haut oder Schleimhaut sollen nicht beobachtet sein.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass bei den bisherigen Versuchen ziemlich allgemein eine ungünstige Wirkung des Ozons auf die Lunge beobachtet worden ist. Ueber die Wirkung auf andere Gewebe liegen vollkommen widersprechende Angaben vor, während eine Wirkung auf pathogene Keime und Keime im Körper zwar behauptet, aber nirgends durch Angaben über experimentelle Untersuchungen in der Literatur festgelegt worden ist.

2. Ozonwirkung auf Bakterien.

Die bisherigen Ergebnisse über die Wirkung des Ozons auf Bakterien sind so mannigfaltig und zahlreich, dass hier nur zusammenfassend über die wichtigsten Punkte berichtet werden soll.

Als feststehend ist anzusehen, dass Bakterien, wenn sie in reinem Wasser verteilt sind, leicht von Ozon abgetötet werden. Diese Wirkung wird durch die Gegenwart toter organischer Substanz beeinträchtigt. Ferner hat sich gezeigt, dass trockene Bakterien gegenüber Ozon sehr widerstandsfähig sind.

Ueber dessen Wirkung auf feuchte, in der Luft oder auf Nährboden befindliche Bakterien gingen die Ansichten sehr auseinander. Während Czaplewski[3]) und L. A. v. Kupfer[4]) vom technischen Standpunkte

1) Gauss, Vortrag in d. Freib. med. Ges., 23.7.1918; vgl. Gauss u. Hammer, Zentralbl. f. Gyn. 1917. Bd. 43.

2) Wolff, Berl. klin. Wochenschr. 2. 1920. S. 785.

3) Czaplowski, Refer. erst. a. d. IX. Kongr. f. Lüft. u. Heiz. Gesundh.-Ing. 1913. S. 565.

4) L. A. v. Kupfer, Gesundh.-Ing. 1913. S. 605.



und Milton-W. Franklin[1]) zu sehr günstigen Resultaten kamen, Siegmund[2]) und Konrich[3]) eine gewisse Wirksamkeit einräumten, wollten Lukaschewicz[4]), Oerum[5]), H. J. Oberdörffer[6]), de Christmas[7]), A. Ramsome und R. Foulerton[8]), Galli-Valerio[9]) keine Wirkung des Ozons auf Bakterien gesehen haben.

Diese Widersprüche suchte neuerdings R. Heise[10]) in zwei ausserordentlich umfassenden und exakt durchgeführten Untersuchungen aufzuklären.

Er untersuchte zum Zwecke der Prüfung des Ozons für seine Eignung im Gebrauch von Fleischkühlhallen seine Wirkung auf Oberflächenkulturen von Bact. coli (1915) und seine Wirkung auf künstliche Nährböden, verschiedene Bakterien, Hefen und Schimmelpilze (1917). Die Oberflächenkulturen wurden nach einem besonderen Sprayverfahren hergestellt, die Ozonkonzentration gemäss dem beabsichtigten Zwecke relativ niedrig gehalten. Hinsichtlich aller Einzelangaben verweise ich auf die äusserst lesenswerten Originalarbeiten, in denen auch eine genaue Literaturübersicht enthalten ist.

Die erzielten Ergebnisse gingen nun dahin, dass an der Oberfläche der Nährböden liegende Keime (Bact. coli, Aromabakterien, Bact. prodigiosum, Bact. fluoresc. liquef., Hefen, Schimmelpilze) abgetötet wurden, sofern sie nicht schon zu Kolonien ausgewachsen waren.

Wenn sich die Keime zu Kolonien entwickelt hatten, war keine praktische Wirkung zu erzielen. Eine morphologische Wirkung des Ozons auf die Kolonien wurde beobachtet. Wurden die Nährböden (Fleischwasserpeptongelatine) vor der Beimpfung ozonisiert, so zeigte sich eine Veränderung des Nährbodens (Säuerung), der das Wachstum bei den Bakterien am meisten, bei den Hefen weniger und bei den Schimmelpilzen gar nicht beeinflusste.

Kolonien oder Myzelfäden, die innerhalb des Nährboden lagen, wurden gar nicht angegriffen.

Nach diesen Arbeiten hielt Wolff[11]) eine Untersuchung der Ozonwirkung auf pathogene Keime für nicht mehr nötig, während Gauss[12]) in seinem Vortrage mitteilte, dass er eine solche beobachtet habe, ohne allerdings irgend welche genaueren Angaben hierüber zu machen.

1) Milton-W. Franklin, Gesundh.-Ing. 1914. S. 155.
2) Siegmund, Zentralbl. f. Bakt. Abt. II. 1905. Bd. 14. S. 500.
3) Konrich, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. 1913. Bd. 37. S. 443.
4) Lukaschewicz, Nach Mayl's Jahresber. üb. d. Fortschritte d. Tierchemie für d. Jahr 1888. Bd. 18. S. 338.
5) Oerum, Zentralbl. f. Bakt. 1887. (II.) S. 202.
6) H. J. Oberdörffer, Inaug.-Diss. Bonn 1889.
7) De Christmas, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. T. 7. p. 776.
8) A. Ramsome u. R. Foulerton, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. 1901. Bd. 29. S. 900.
9) Galli-Valerio, Zentralbl. f. Bakt. Abt. I. 1914. Bd. 75. S. 93.
10) R. Heise, Arbeiten aus d. kais. Gesundheitsamt. 1915. Bd. 50. S. 204. Daselbst 1917. Bd. 50. H. 4.
11) l. c.
12) l. c.



Es ergab sich daher für mich vor Anwendung des Ozons in der Therapie die Aufgabe:

1. Die Wirkung des Ozons auf pathogene Keime zu untersuchen.
2. Zu prüfen, ob die von Heise geleugnete Wirkung des Ozons auf ausgewachsene Kolonien vielleicht durch Anwendung eines gewissen Ueberdruckes zu erzielen wäre, durch den das Gas in die Kolonien hineingepresst würde.
3. Die Wirkung der angewandten Ozonmenge auf normale Schleimhäute und seröse Häute im Tierversuch festzustellen.
4. Auf Grund der Resultate von 3. ev. Versuche über die Ozonwirkung auf normale menschliche Gewebe anzustellen.

IV. Die Ozonapparatur.

1. Beschreibung der Anlage und Handhabung.

In Hinsicht auf die therapeutische Anwendung kam es im Gegensatz zu den bisherigen Versuchen für mich darauf an, in kurzer Zeit mit einer relativ kleinen Gesamtgasmenge eine möglichst starke Wirkung zu erzielen.

Ich musste daher die Anlage und Arbeitsform wählen, die eine möglichst starke Ozonkonzentration herzustellen gestattete.

Eine solche Anlage ist mir durch das grosse Entgegenkommen der Firma Siemens & Halske zur Verfügung gestellt worden. Ich möchte an dieser Stelle der Firma wie auch den sie repräsentierenden Herren, Herrn Dir. Dr. Erlwein, Herrn Dr. Becker und Herrn Dipl.-Ing. Hickmann (Hamburg), die mich mit Rat und Tat unterstützten, meinen besten Dank sagen.

Umstehende Abb. 1 gibt eine Uebersicht über die Ozonanlage und den von mir verwandten Aufbau der Hilfsapparatur.

Aus der Sauerstoffbombe *a* tritt durch das Regulierventil *b* und den Dreiweghahn *c*, der gestattet, jederzeit die Sauerstoffdurchströmung der Apparatur zu unterbrechen, Sauerstoff zum Gasmesser *d*, der weiter unten besonders beschrieben wird. Von diesem geht er zur Trocknung durch den mit Chlorkalzium beschickten Trockenturm *f*, dann durch eine Leerflasche *g*, die ein ev. Zurücksteigen der Schwefelsäure in *l* nach *f* und eine hierdurch entstehende HCl-Entwicklung hindert, durch eine mit konz. H_2SO_4 beschickte Gaswaschflasche *l* und tritt in ein Rohr, das zur Entfernung mitgerissener Säuredämpfe mit Natronkalk *k* und zur Fernhaltung mechanischer Verunreinigungen mit Watte *i* beschickt ist. Alle Verbindungen der bisher genannten Apparate können aus Gummischlauch bestehen, werden aber, da auch sie allmählich durch die ozonhaltige Luft des Arbeitsraumes angegriffen werden, zweckmässig auch durch den weiter unten erwähnten Cellasonschlauch gebildet. Sodann durchsetzt der getrocknete und gereinigte Sauerstoff 10 hintereinander geschaltete Siemens-Ozonröhren, bei deren Durchströmung er durch die in den Ozonbatterien stattfindenden sog. dunklen Entladungen teilweise in Ozon verwandelt wird. Zu diesem Zwecke wird ein dem allgemeinen Netz entnommener Gleichstrom nach Passierung der Schalttafel *n* und eines Anlassers *q* durch einen Umformer *p* in Wechselstrom



verwandelt, der wieder über die Schalttafel und einen Regulierwiderstand *o* zu dem Transformator *r* führt. Hier wird der niedrig gespannte

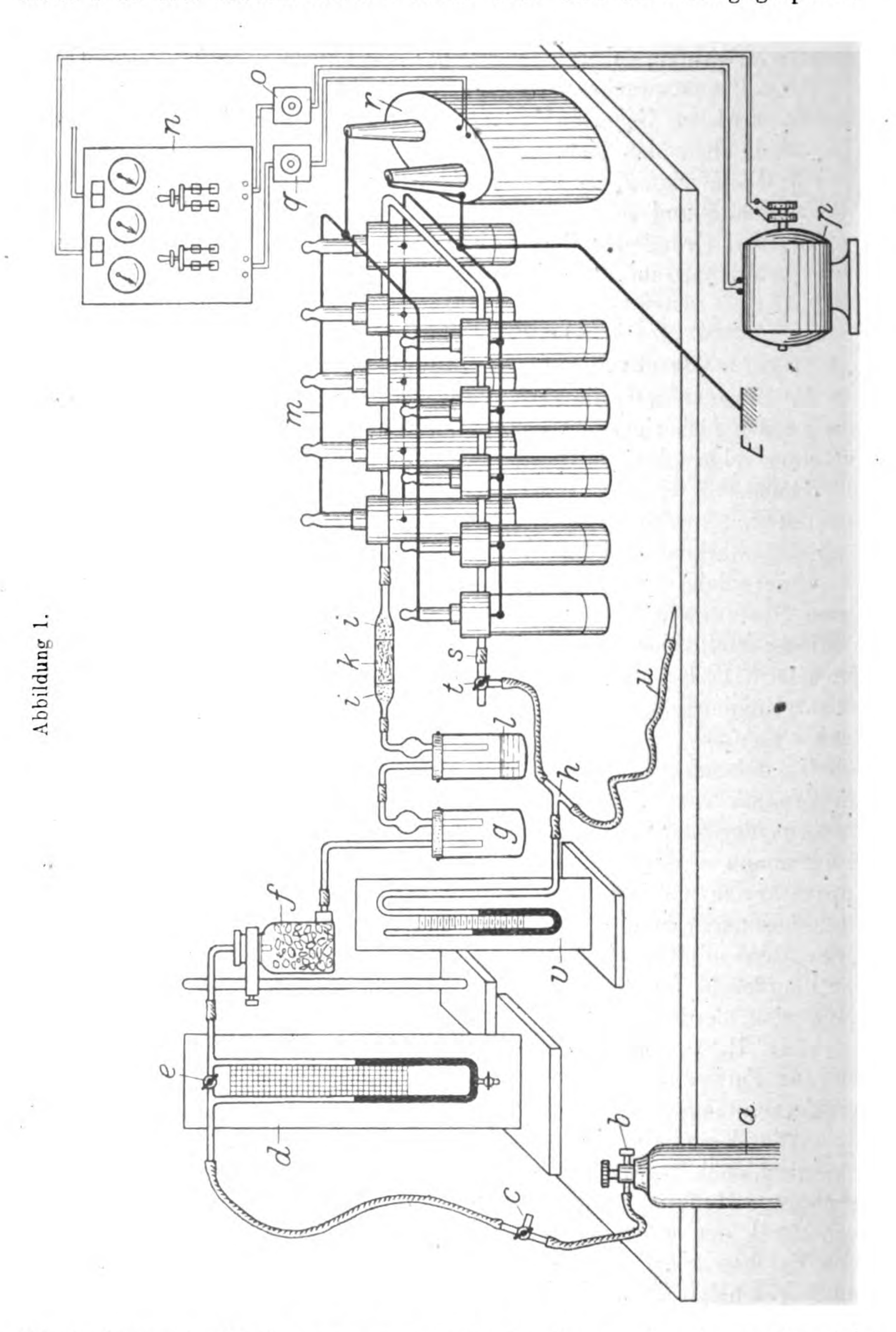


Abbildung 1.

Wechselstrom in Hochspannung umgeformt, die zu den Innenpolen der Ozonbatterien *m* geleitet, diese durchsetzt und von dem Aussenpol zur Erde *E* geleitet wird.

Durch Aenderung des Widerstandes *o* ist die Stärke des primären Wechselstromes und damit auch die Spannung des sekundären Hochspannungsstromes zu regulieren, von welcher letzteren die Stärke der Ozonisierung sehr wesentlich abhängt (s. u.). Es ist also eine beliebige Ozonkonzentration durch einfache Widerstandsregelung erzielbar. Angaben über Spannung usw. s. w. u.

Der ozonisierte Sauerstoff verlässt die Ozonröhre durch das Rohr *s* und kann durch den Dreiweghahn *t* entweder direkt abgeleitet oder in Verbindung mit dem offenen Quecksilbermanometer *v* durch den Cellasonschlauch *u* zur Anwendung gelangen. Diese Vorrichtung halte ich deswegen für besonders wichtig, weil bei Einfüllung des Ozons in Leibeshöhlen (s. u.) bei Offenstellung des Hahnes *t* gegen *h*, Körperhöhle und Manometer ein geschlossenes System bilden, mittels dessen die richtige Lage der Nadel (Atemschwankungen beim Pneumothorax) geprüft werden kann. Durch Verbindung von *h* mit der Aussenluft durch entsprechende Stellung von *t* ist jederzeit in der Körperhöhle Atmosphärendruck, durch Verbindung von *s* mit *h* Verbindung mit der Apparatur herstellbar. Und zwar kann die Füllung der Körperhöhle dann entweder mit reinem oder ozonisiertem Sauerstoff vorgenommen werden, je nachdem ob die Ozonbatterien durch Einschaltung der Hochspannung in Betrieb gesetzt werden oder nicht.

Alle Verbindungen, die hinter den Ozonbatterien liegen, müssen unbedingt aus einem von Ozon nicht angreifbaren Gewebe sein. Gummi zerfällt z. B. sehr rasch. Während ich die Ozonbatterien unter sich durch Zusammenschmelzen verbunden hatte, verwendet man für die beweglichen Verbindungen entweder Quecksilberventile oder Seidenkathetergewebe. Ein geeignetes Material wurde mir in Form des Cellasonschlauches von der Firma Siemens & Halske freundlichst überlassen. Derselbe ist halbelastisch und kann nach leichter Erwärmung weicher werdend leicht über Glas gezogen werden. Die Bewegungsmöglichkeit ist vollkommen ausreichend. Hinsichtlich der genaueren Konstruktion der Ozonbatterien, ihrer Schaltung und Montage, die nur für denjenigen, der sich eine gleiche Anlage aufbauen will, von Interesse sein werden, verweise ich auf die von der Firma Siemens & Halske gegebenen Anleitungen und Beschreibungen.

Als Gasuhr, die die Geschwindigkeit des Sauerstoffstromes zu messen hat, soll zweckmässig ein sog. Rotameter Anwendung finden. Da mir die Beschaffung desselben Schwierigkeiten bereitete, verwandte ich folgende einfache Vorrichtung, die ich im Laboratorium der Firma Siemens & Halske kennen lernte: Abbildung d zeigt dieselbe in Form eines Holzstatives, auf dem horizontal eine Glasröhre montiert ist, die durch einen Schliffhahn unterbrochen und in die symmetrisch zu dem Hahne ein U-Rohr eingeschmolzen ist. Der Glashahn dient als kapillare Verengerung des Horizontalrohres und ist zweckmässiger als eine feste Verengerung, da das Durchtrittslumen durch Schrägstellung veränderlich und somit die Empfindlichkeit und Reichweite der Apparatur regulierbar ist. Durch die Verengerung auf dem Wege des Gasstromes entsteht nämlich vor demselben eine Druck-, hinter demselben eine Saugwirkung, so



dass das mit einer geeigneten Lösung gefüllte U-Rohr, das als Manometer wirkt, einen deutlichen Ausschlag zeigt, dessen Stärke einmal von der Enge der Kapillare (Hahnstellung) und zweitens von der Geschwindigkeit des Gasstromes abhängt. Eicht man sich den Manometerstand für eine bestimmte Hahnstellung mit bekannten Strömungsgeschwindigkeiten, so besitzt man eine ausserordentlich empfindliche und genaue Gasuhr. Durch Verengerung oder Erweiterung der Hahnstellung kann man die Gasuhr empfindlicher oder unempfindlicher gestalten und so das Messbereich erweitern, wobei natürlich für jede Hahnstellung eine besondere Eichung notwendig ist.

Die Fixierung der Hahnstellung geschah durch einen einfachen Anschlag des Hahnes gegen eine Schraube *e*. Die Eichung erfolgt durch Verbindung der Gasuhr mit einer grossen (10 l) fassenden Mariott'schen Flasche, mittels der ich durch Ausfliessenlassen von Wasser aus dem Bodentubus Luft durch das Horizontalrohr der Gasuhr saugte. Die abfliessende Wassermenge, die ja gleich der durchgesaugten Luftmenge, wurde genau gemessen, die Strömungszeit mittels Stoppuhr festgestellt und der beobachtete Manometerwert notiert. Ich benutzte zur Messung meist 3 Minuten und berechnete auf Liter pro Stunde. Nach Ermittlung von ca. 20 über die ganze Skala verteilten Werten stellte ich die Gasgeschwindigkeiten im Verhältnis zur Manometerstellung graphisch dar und prüfte die erhaltene Kurve durch einige Probemessungen. Das Messungsbereich der von mir verwandten engsten Hahnstellung ging von 0—37 l pro Stunde, das der weitesten von 20—180 l/Std.

Da ca. 100 Skalenteile vorhanden, war die Genauigkeit der Messung bei der ersten Stellung im Durchschnitt rund 0,4 l pro Skalenteil.

Als Manometerflüssigkeit verwandte ich gesättigte Bichromatlösung. Dieselbe ist durch einen Hahn am Scheitel des U-Rohres leicht einfüllbar. Warnen muss ich vor Benutzung von Benzol oder ähnlichen Mitteln, da ich bei deren Anwendung trotz der Trocknungsvorrichtung mit Sauerstoff gemischte Dämpfe in die Ozonröhren bekam, die beim Stromeinschalten zur Explosion gelangten.

Alle Verbindungsstellen der gesamten Apparatur waren sorgfältig mit Paraffin gedichtet.

Die Handhabung ist nunmehr eine äusserst einfache.

Die Sauerstoffbombe wird geöffnet, während der Hahn *c* sie mit der Aussenluft verbindet, damit nicht durch den Oeffnungsstoss die Manometerflüssigkeit aus der Gasuhr getrieben wird. (Aus diesem Grunde stelle ich die enge Hahnstellung derselben auch immer erst ein, wenn der Sauerstoff schon durchströmt.) Dann wird die Verbindung der Bombe mit der Apparatur durch *c* hergestellt, die gewünschte Geschwindigkeit gemäss dem Gasuhrausschlag durch Stellung von *b* reguliert und die Apparatur ein paar Minuten mit Sauerstoff durchströmt, um ev. vorhandene Luft zwecks Vermeidung von Stickoxyden zu verdrängen. Sodann wird zuerst der Primär-, dann der Sekundärstrom eingeschaltet und das Ozon kann bei *f* entnommen werden.

Eine weitere Reinigung desselben ist, da ich direkt vom Sauerstoff ausgehe, und Stickoxyde nicht entstehen, nicht mehr notwendig.



Es kann daher direkt zur Füllung von Körperhöhlen usw. verwandt werden.

Die Konzentration des Ozons hängt von der Feuchtigkeit des Sauerstoffes, der Gasgeschwindigkeit und der Stromspannung ab.

Da die Trockenanlage gegeben, kommen als Variable nur Spannung und Strömungsgeschwindigkeit in Betracht, so dass, wenn deren Beziehungen erst einmal empirisch festgestellt sind, Ampèremeter und Gasuhr eine genaue Dosierung gestatten.

Im folgenden Abschnitt gebe ich diese Beziehung für meine Apparatur und eine Prüfung der Dosierungsgenauigkeit.

Die Messung erfolgte durch Verbindung von *t* mit 2 Waschflaschen, die mit je 75 ccm einer Lösung gefüllt waren, die 1 pCt. JK und 0,4 pCt. KOH enthielt. Das Gas wurde mittels Stoppuhr und entsprechende Stellung von *t* 3 Minuten durch die Waschflaschen geleitet, die Lösung dann mit ca. 40 ccm $^1/_1$ n-H_2SO_4 angesäuert und das ausgeschiedene Jod mit n/10—n/2 Thiosulfatlösung titriert. Gemäss der Formel: $O_3 + 2\,KJ + H_2O = 2\,KOH + 2\,J + O_2 = H_2O + JK + KJO_3$ entsteht über JK und KJO_3 beim Ansäuern Jod entsprechend dem Verhältnis $1\,J = {}^1/_2\,O_3$. Die O_3-Konzentration pro Liter O_2 ist also leicht stöchiometrisch berechenbar.

2. Versuche über die Ozondosierung.

Gemäss dem Zwecke wurden alle folgenden Versuche mit möglichst starker Ozonkonzentration bei langsamer Gasdurchströmung vorgenommen.

Die höchste erreichbare Spannung war 8914 V sekundär. Eine für die Füllung von Körperhöhlen angängige Geschwindigkeit schien die von etwa 15 l/Std. zu sein.

Zuerst prüfte ich, nach welcher Zeit die optimale Ozonkonzentration erreicht ist.

Tabelle 1.

Bestimmung des Zeiteinflusses auf die optimale Ozonausbeute.

Nr.	Betriebszeit Min.	Spannung primär	Spannung sekundär	Skala der Gasuhr	l/St.O	Verbrauchte ccm Thiosulfat $^1/_{10}$ n	mg/lO_3	Bemerkungen
1	10	78 Volt	8914	19,5	15,8	57,4	174,4	
2	20	78 „	8914	19,5	15,8	57,5	174,7	
3	30	78 „	8914	19,5	15,8	57,7	175,3	

Die Tabelle zeigt, dass nach 10 Minuten eine wesentliche Steigerung der Ausbeute nicht mehr eintritt, die Apparatur also 10 Minuten nach Stromeinschaltung betriebsfertig ist.

Sodann wurde untersucht, mit welcher Genauigkeit das Ozon dosiert werden kann.



Tabelle 2.

Bestimmung der Genauigkeit der Ozondosierung.

Nr.	Spannung primär	Spannung sekundär	Skala der Gasuhr	l/St.O	Durchleitungszeit Min.	ccm Thiosulfat $^1/_{10}$ n	mg/lO_3	Bemerkungen
1	78 Volt	8915	19.5	15.8	3	57,3	174,1	Durchschnitt der mg/l O_3 der Nr. 1—8, 174,3. Durchschnittl. Fehler 0,5 = rund 0,3 pCt.
2	78 „	8915	19.5	15.8	3	57,4	174,4	
3	78 „	8915	19,5	15,8	3	57,5	174,7	
4	78 „	8915	19,5	15,8	3	57,3	174,1	
5	78 „	8915	19.5	15,8	3	57,5	174,7	
6	78 „	8915	19,5	15.8	3	57,7	175,3	
7	78 „	8915	19 5	15.8	3	57,3	174,1	
8	78 „	8915	19,5	15,8	3	56,9	172,9	
9	78 „	8915	19,2	15,4	3	54,7	170,5	
10	78 „	8915	19,2	15,4	3	54,6	170,2	

Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist die Abweichung der einzelnen Messungen vom Durchschnitt nicht grösser als 0,3 pCt. Wenn man nun bedenkt, dass hinsichtlich der Bestimmung der absoluten O_3-Menge noch Ungenauigkeiten, die in Stromschwankungen der Gasuhreichung usw. liegen, mitspielen, so kann man den Fehler, den man bei der Angabe der angewandten Ozonmengen macht, vielleicht auf 1—2 pCt. schätzen, eine Genauigkeit, die natürlich für den bestimmten Zweck äusserst befriedigend ist.

Die Abhängigkeit der Ozonkonzentration von Spannung und Strömungsgeschwindigkeit zeigen folgende Tabellen. Es ist einmal die Spannung bei feststehender Strömungsgeschwindigkeit und einmal die Strömungsgeschwindigkeit bei feststehender Spannung variiert worden.

Die Beziehung der Variabeln zur Ozonausbeute sind dann graphisch dargestellt.

Tabelle 3.

Abhängigkeit der Ozonausbeute von der Spannung.

Nr.	Spannung primär	Spannung sekundär	Skala der Gasuhr	l/St.O	Durchleitungszeit Min.	ccm Thiosulfat	mg/lO_3	
1 a	78	8915	19,5	15,8	3	17,4 $^1/_{10}$ n	174,3	174,3
1 b	78	8915	19,5	15,8	3	17,4 $^1/_{10}$ n	174,3	
2 a	68	7772	19,5	15,8	3	10 ccm $^1/_2$ n F. 0,98617	149,8	149,8
2 b	68	7772	19,5	15,8	3	10 ccm $^1/_2$ n F. 0,98617	149,8	
3 a	58	6629	19,5	15,8	3	7 $^1/_2$ n F.	106,4	107,8
3 b	58	6629	19,5	15,8	3	7,3 n/2 F.	109,3	
4 a	49	5486	19,5	15,8	3	17,5 n/10	53,2	54,2
4 b	49	5486	19,5	15,8	3	18,2 n/10	55,3	
5 a	40	4572	19,5	15,8	3	0,75 n/10	2,3	2,3
5 b	40	4572	19,5	15,8	3	0,75 n/10	2,3	

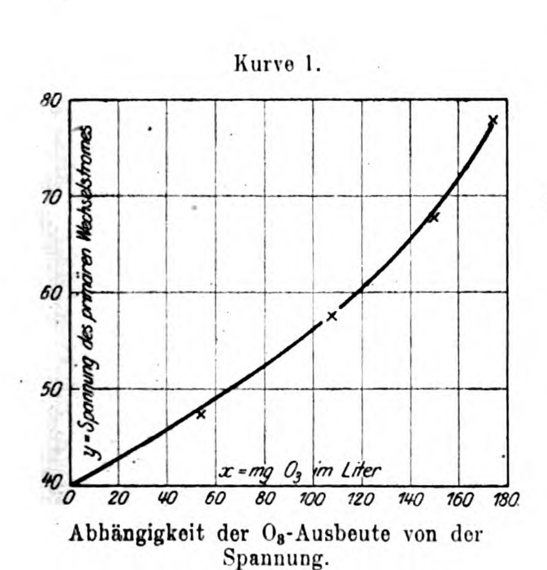


Tabelle 4.

Abhängigkeit der Ozonkonzentration von der Strömungsgeschwindigkeit.

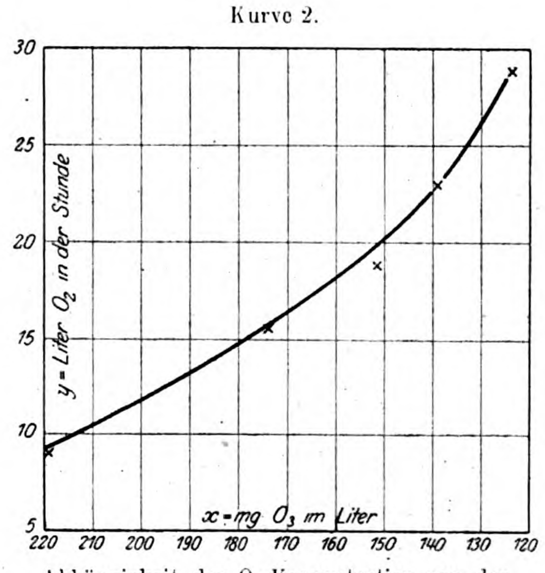
Nr.	Spannung primär	Spannung sekundär	Skala der Gasuhr	l/St. O	Durchleitungszeit Min.	ccm Thiosulfat	mg/l O_3	
1 a	78	8915	2	5	3	4,65 $n/_2$ F.	220,1	220,1
1 b	78	8915	2	5	3	4,65 $n/_2$ F.	220,1	
2 a	78	8915	12	11,8	3	10 $n/_2$ F.	200,6	200,6
2 b	78	8915	12	11,8	3	10 $n/_2$ F.	200,6	
3 a	78	8915	19,5	15,8	3	57,3 $n/_{10}$	174,1	174,3
3 b	78	8915	19,5	15,8	3	57,4 $n/_{10}$	174,4	
4 a	78	8915	28	19	3	12,0 $n/_{10}$	149,4	151,3
4 b	78	8915	28	19	3	12,3 $n/_{10}$	153,2	
5 a	78	8915	41	23,4	3	13,8 $n/_{10}$	139,6	138,6
5 b	78	8915	41	23,4	3	13,6 $n/_{10}$	137,6	
6 a	78	8915	63	29,2	3	15,3 $n/_{10}$	124,0	124
6 b	78	8915	63	29,2	3	15,3 $n/_{10}$	124,0	

Kurve 1.



Abhängigkeit der O_3-Ausbeute von der Spannung.

Kurve 2.



Abhängigkeit der O_3-Konzentration von der Strömungsgeschwindigkeit.

Diese Kurven gestatten eine bequeme Dosierung der O_3-Menge bei beliebiger Aenderung einer Variablen.

Sie zeigen auch — wie frühere Untersuchungen bereits getan — einen asymptotischen Verlauf in bezug auf die O_3-Konzentration, d. h. bei wachsender Spannung und Strömungsgeschwindigkeit nähert sich die Ozonausbeute einer Konstanten.

V. Ueber die Einwirkung des Ozons auf pathogene Keime.

Im Folgenden werden Versuche beschrieben, die Wirkung des Ozons auf pathogene Mikroorganismen festzustellen.



Hierzu wurden zuerst die Versuche von Heise[1]) über die Ozonwirkung auf Bact. coli commune mit meiner stärkeren Ozonkonzentration nachgeprüft. Es war von vornherein nicht zu entscheiden, ob die von Heise vermisste Wirkung auf ausgewachsene Kolonien nicht eventuell bei stärkerer Ozonkonzentration einträte.

Des weiteren wurden dann Versuche — und zwar sowohl an Keimen wie ausgewachsenen Kolonien — an bisher noch nicht untersuchten pathogenen Keimen angestellt. Es wurden Staphylokokken, Streptokokken, Bact. dys. (Flexner) und Diphtheriebazillen untersucht.

Eine Untersuchung von Gonokokken, die an sich sehr wünschenswert, unterliess ich, da dieselben zu labil sind und also auch positive Ergebnisse nicht viel besagt hätten.

Und schliesslich wurde versucht, eine Wirkung auf Kolonien durch Anwendung des Ozons unter Druck also gewissermassen durch ein Einpressen des Gases in die Kolonien zu erzielen.

Bei dem Anlegen von Oberflächenkulturen, denn nur solche konnten sinngemäss Anwendung finden, kam es darauf an, ein möglichst gleichmässiges über die Platte verteiltes und somit zum späteren Auszählen geeignetes Wachstum der Kolonien zu erhalten und die verschiedenen Platten mit möglichst annähernd gleicher Zahl zu beschicken, um gleichmässige Versuchsbedingungen zu sichern.

Heise verwandte zu diesem Zwecke ein besonderes Sprayverfahren[2]), mittels dessen er einen feinen Nebel von Bakterienlösungströpfchen auf seine Platten sprühte. Mir schien das Verfahren und die Beschaffung der hierzu notwendigen Apparatur nicht ganz bequem und ich glaube auch, dass es für den bezeichneten Zweck nicht mehr zu leisten vermag, als die von mir angewandte einfachere Methodik.

Ich stellte mir eine durch Ausprobung als geeignet erwiesene Kochsalzverdünnung einer 24stündigen Bouillonkultur her, brachte mit der Pipette eine genau gemessene Menge auf die Platte und trocknete diese dann kurz in einem Vakuumexsikkator. Um die Trocknungszeit möglichst abzukürzen, muss man nur diejenige Menge auf die Platte bringen, die gerade genügt, sie vollständig zu bedecken. Diese hängt von der Art des Nährbodens ab. Für Agar-, Endo- und Gassner-Platten kam ich mit 0,3 ccm aus, für Löffler-Serum und Blutagarplatten brauchte ich 0,5 ccm.

Es ist notwendig, die Bakterienaufschwemmung sofort nach dem Auffliessenlassen durch Neigen und Drehen der Platte vollkommen gleichmässig zu verteilen, bevor sie vom Nährboden merklich aufgesogen ist.

Zum Trocknen wurden die Platten dann, Schicht nach unten, offen in einen grossen Glockenexsikkator gestellt, auf dessen Boden eine Schale mit Chlorkalzium kam. Zum Aufstellen benutzte ich ein kleines für

1) R. Heise, l. c.

2) Spitta und Müller, Arb. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. 1909. Bd. 33. S. 149.



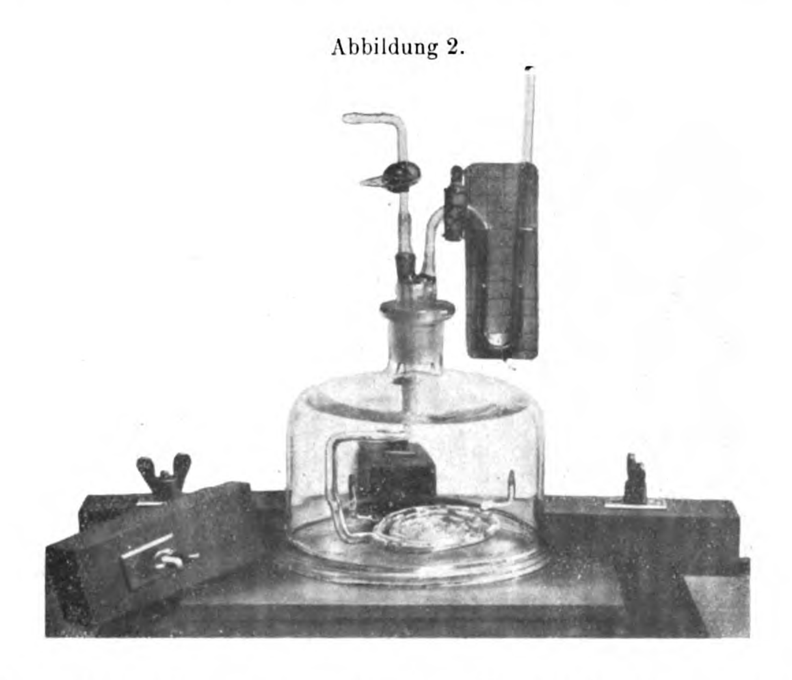
diese Zwecke gefertigtes Glasgestell, das 10 Platten gleichzeitig aufnehmen konnte. Der Exsikkator wurde dann mittels einer gewöhnlichen Wasserstrahlpumpe so weit wie möglich evakuiert und bei gewöhnlicher Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Platten waren dann bei Anwendung von 0,3 ccm Flüssigkeit gewöhnlich in 1 Stunde, bei Anwendung von 0,5 ccm in 1—2 Stunden trocken.

Man muss darauf achten, nicht länger als gerade notwendig zu trocknen, da die Platten leicht zu trocken werden und dann nicht mehr wachsen. Doch ist dies bei einiger Aufmerksamkeit leicht zu vermeiden. Eine Verunreinigung der offen stehenden Platten in dem geschlossenen Exsikkator beobachtete ich nie.

Sofort nach der Trocknung (ev. einige Stunden nach Stehen bei Zimmertemperatur, vgl. die Tabellen) kamen die Platten, die zur Untersuchung der Ozonwirkung auf Keime dienten, zur Ozonisierung.

Hierzu diente mir nebenstehend abgebildete Apparatur (Abb. 2), die ich mir aus einem Glockenexsikkator folgendermassen herstellte.

Abbildung 2.



Der Exsikkator wurde zuerst nebst der Mattglasplatte, auf der er stand, sorgfältigst dicht geschliffen. In den Tubus des Exsikkators wurde ein Glasstopfen eingeschliffen, durch den, wiederum mittels Schliff, beweglich aber dicht ein mit einem Hahn versehenes Gaszuleitungsrohr führt. Dasselbe reicht bis kurz unter den Exsikkatortubus und nimmt hier mittels Schliffverbindung ein U-förmiges Rohr auf, das in eine Glasschnecke endigt, die an ihrer Oberfläche eine grosse Zahl feiner Oeffnungen trägt. Diese Schnecke wird von dem Gaseinleitungsrohr mittels des Schliffes hinreichend fest getragen, ruht nicht auf der Bodenplatte und trägt an der Peripherie einige Glashaken, die ein Hinuntergleiten

der auf der Schnecke ruhenden Petrischale verhindern. Diese wird, Schicht nach oben und offen, auf die aus der Glocke herausgenommene Schnecke gelegt, und Schnecke und Schale werden gemeinsam unter die Glocke gebracht und mittels des Schliffs mit leichtem Druck mit dem Gaszuleitungsrohr verbunden, so dass das untersuchte Gas aus den Oeffnungen der Schnecke direkt gegen die darüber liegende Nährbodenfläche strömt.

Das Gas verlässt die Glocke durch ein in den Stopfen eingeschmolzenes Rohr, das, sich gabelnd, sich über einen Glashahn nach aussen öffnet, während der zweite U-förmige Schenkel durch Quecksilber geschlossen ist und als Manometer dient. Durch Verengerung der Ausströmungsöffnung mittels des Hahnes war ich imstande, einen Ueberdruck innerhalb der Glocke herzustellen, dessen Höhe das Manometer anzeigte.

Als notwendige Dichtungsmassregel erwies sich ein Andrücken der Glocke auf die Bodenplatte, was durch Montierung der ganzen Apparatur auf eine Holzplatte und Anpressen von 4 Holzkeilen mittels Schraube und Muttern, wie abgebildet, bewerkstelligt wurde. Zum Zwecke der Abbildung ist die vordere Schraube aus der Holzbodenplatte entfernt und der Holzkeil seitwärts neben die Apparatur gelegt.

Die Dauer der Ozonisierung wurde mittels Stoppuhr reguliert.

Die Platten kamen nach der Ozonisierung sofort in einen Brutschrank von 37° und wurden gewöhnlich nach 24 Stunden geprüft.

1. Einwirkung des Ozons auf Oberflächenkulturen, kurze Zeit nach der Beimpfung.

Folgende Tabellen geben die Versuche, die nach oben geschilderter Methodik mit Bact. coli, Bact. dys. (Flexner), Diphtheriebazillen, Streptokokken und Staphylokokken angestellt wurden, solange dieselben noch nicht zu makroskopisch sichtbaren Kolonien angewachsen waren.

Tabelle 5.

Einwirkung von Ozon auf Oberflächenkulturen von Bact. coli 2 Stunden nach der Impfung.

Ausgesät 0,3 ccm einer Verdünnung 1 : 50000 einer 24 stündigen Bouillonkultur auf Endo-Nährboden, 2 Stunden unter der Luftpumpe getrocknet, dann ohne Druck ozonisiert.

Nr.	Ozonkonzentration mg/l	Strömungsgeschwindigkeit l/Std.	Dauer der Ozonisierung Min.	Zahl der Kolonien gezählt nach 36 Stunden Brutschrank	Abtötung pCt.	Bemerkungen
1	174,3	15,8	0	ca. 2-3000, fast Rasen	0	—
2	174,3	15,8	0	do.	0	—
3	174,3	15,8	0	do.	0	—
4	174,3	15,8	0	do.	0	—
5	174,3	15,8	0	do.	0	—
6	174,3	15,8	2	60	98	Wachstum nur in Form eines schmalen Streifens am Rand der Schale.
7	174,3	15,8	4	57	98	
8	174,3	15,8	6	26	99,3	
9	174,3	15,8	8	15	99,5	
10	174,3	15,8	10	45	98,5	



Tabelle 6.

Einwirkung von Ozon auf Oberflächenkulturen von Bact. coli 6 Stunden nach der Impfung.

0,3 ccm einer Verdünnung 1 : 50000 einer 24stündigen Bouillonkultur ausgesät auf Endo-Nährboden, 1 Stunde getrocknet unter der Luftpumpe, nach weiteren 5 Stunden ozonisiert.

Nr.	Ozonkonzentration mg/l	Strömungsgeschwindigkeit l/Std.	Dauer der Ozonisierung Min.	Zahl der Kolonien gezählt nach 48 Stunden Brutschrank	Abtötung pCt.	Bemerkungen
1	174,3	15,8	0	198	0	
2	174,3	15,8	0	238	0	Durchschnitt: 250 Kolonien.
3	174,3	15,8	0	250	0	
4	174,3	15,8	0	272	0	
5	174,3	15,8	0	294	0	
6	174,3	15,8	½	196	ca. 20	Wachstum nur in Form schmalen Streifens am äussersten Rande der Platte.
7	174,3	15,8	1	35	„ 86	
8	174,3	15,8	1½	19	„ 92	
9	174,3	15,8	2	0	„ 100	
10	174,3	15,8	4	22	„ 91	
11	174,3	15,8	6	6	„ 98	

Tabelle 7.

Einwirkung von Ozon auf Oberflächenkulturen von Bact. dys. (Flexner) 3 Stunden nach der Impfung.

0,3 ccm einer Verdünnung von 1 : 50000 einer 24stündigen Bouillonkultur, ausgesät auf Gassner-Nährboden, dann 1 Stunde getrocknet unter Luftpumpe, nach weiteren 2 Stunden ozonisiert.

Nr.	Ozonkonzentration mg/l	Strömungsgeschwindigkeit l/Std.	Dauer der Ozonisierung Min.	Zahl der Kolonien gezählt nach 36 Stunden Brutschrank	Abtötung pCt.	Bemerkungen
1	174,3	15,8	0	Fast Rasen	0	—
2	174,3	15,8	0	do.	0	—
3	174,3	15,8	0	do.	0	—
4	174,3	15,8	2	Steril	100	Platten blau gefärbt.
5	174,3	15,8	4	do.	100	
6	174,3	15,8	6	do.	100	
7	174,3	15,8	8	do.	100	
8	174,3	15,8	10	do.	100	

Tabelle 8.

Einwirkung von Ozon auf Oberflächenkulturen von Bact. dys. (Flexner) 3 Stunden nach der Impfung.

0,3 ccm einer Verdünnung von 1 : 50000 einer 24stündigen Bouillonkultur, ausgesät auf Agarplatten, 1 Stunde unter Luftpumpe getrocknet, dann nach 2 Stunden ozonisiert.

Nr.	Ozonkonzentration mg/l	Strömungsgeschwindigkeit l/Std.	Dauer der Ozonisierung Min.	Zahl der Kolonien gezählt nach 48 Stunden Brutschrank	Abtötung pCt.	Bemerkungen
1	174,3	15,8	0	Fast Rasen	0	—
2	174,3	15,8	0	do.	0	—
3	174,3	15,8	0	do.	0	—
4	174,3	15,8	2	Steril	100	Platten gebläut.
5	174,3	15,8	4	do.	100	
6	174,3	15,8	6	do.	100	
7	174,3	15,8	8	do.	100	
8	174,3	15,8	10	do.	100	

Tabelle 9.

Einwirkung von Ozon auf Oberflächenkulturen von Diphtheriebazillen 4 Stunden nach der Impfung.

0,5 ccm einer Verdünnung von 1 : 50000 einer 48stündigen Bouillonkultur, ausgesät auf Serumplatten, 2 Stunden getrocknet unter Luftpumpe, nach ca. 2 Stunden ozonisiert.

Nr.	Ozon-konzentration mg/l	Strömungs-geschwindig-keit l/Std.	Dauer der Ozonisierung Min.	Zahl der Kolonien nach 24 Stunden Brutschrank	Abtötung pCt.
1	174,3	15,8	0	830	0
2	174,3	15,8	0	1126	0
3	174,3	15,8	0	1010	0
4	174,3	15,8	2	0	98,1
5	174,3	15,8	4	0	99,5
6	174,3	15,8	6	0	99,4
7	174,3	15,8	8	0	100
8	174,3	15,8	10	0	100

Tabelle 10.

Einwirkung von Ozon auf Oberflächenkulturen von Staphylococcus pyogenes aureus 4 Stunden nach der Impfung.

0,3 ccm einer Verdünnung von 1 : 10000 einer 24stündigen Bouillonkultur, ausgesät auf Agarplatten, 1 Stunde getrocknet unter Luftpumpe, nach ca. 3 Stunden ozonisiert.

Nr.	Ozon-konzentration mg/l	Strömungs-geschwindig keit l/Std.	Dauer der Ozonisierung Min.	Zahl der Kolonien nach 24 Stunden Brutschrank	Abtötung pCt.
1	174,3	15,8	0	820	0
2	174,3	15,8	0	750	0
3	174,3	15,8	0	840	0
4	174,3	15,8	2	0	100
5	174,3	15,8	4	0	100
6	174,3	15,8	6	0	100
7	174,3	15,8	8	0	100
8	174,3	15,8	10	0	100

Tabelle 11.

Einwirkung von Ozon auf Oberflächenkulturen von nicht hämolytischen Streptokokken 4 Stunden nach der Impfung.

0,5 ccm einer Verdünnung von 1 : 10000 einer 48stündigen Bouillonkultur, ausgesät auf Blutagarplatten, 2 Stunden getrocknet unter Luftpumpe, nach weiteren 2 Stunden ozonisiert.

Nr.	Ozon-konzentration mg/l	Strömungs-geschwindig-keit l/Std.	Dauer der Ozonisierung Min.	Zahl der Kolonien nach 24 Stunden Brutschrank	Abtötung pCt.
1	174,3	15,8	0	ca. 2000	0
2	174,3	15,8	0	„ 2000	0
3	174,3	15,8	0	„ 2000	0
4	174,3	15,8	2	Steril	100
5	174,3	15,8	4	do.	100
6	174,3	15,8	6	do.	100
7	174,3	15,8	8	do.	100
8	174,3	15,8	10	do.	100

Aus allen diesen Tabellen geht hervor, dass Ozon äusserst rasch und energisch abtötend auf Keime wirkt, wenn diese sich makroskopisch trocken auf einem Nährboden befinden.

Die Tabelle 5 zeigt, dass Bact. coli innerhalb zwei Minuten bis zu 98 und 99 pCt. abgetötet wird, und bestätigt vollkommen die diesbezüglichen Angaben von Heise. Die etwas kleineren Prozentzahlen der Tabelle 8 sind wohl ausschliesslich durch die kleinere Keimzahl der nicht behandelten Kontrollplatten (ca. 250 gegen 2500 der vorhergehenden Reihe) zu erklären, da die absolute Zahl der aufgegangenen Kolonien (20—50) die nämliche ist.

Es zeigt sich also, dass selbst 6 Stunden nach Beimpfung der Platten und Wachstum bei Zimmertemperatur die Einwirkung des Ozons eine ausserordentlich intensive ist.

Alle übrigen behandelten Platten (Dysenterie, Streptokokken, Staphylokokken), die gewöhnlich 3—4 Stunden nach der Beimpfung behandelt wurden, blieben schon nach 2 Minuten Ozonisierung absolut steril.

Es muss also hiernach die desinfektorische Wirkung des Ozons auf Keime als eine ganz hervorragende bezeichnet werden.

Es musste aber nunmehr noch geprüft werden, ob das mangelnde Wachstum der ozonisierten Platten wirklich auf der Abtötung der Keime, oder ob es vielleicht auf einer Veränderung des Nährbodens durch das Ozon beruhe. Heise hatte in seinen Arbeiten festgestellt, dass ozonisierte Nährgelatine Bact. coli im Wachstum hemme. Fleischwasser-, Pepton- und Gelatinelösungen sollen durch die Ozonisierung sauer werden, Agar- und Eiweisslösungen nicht. Ozonisierte, ursprünglich neutrale Fleischwasserpeptongelatine soll das Wachstum von Bakterien am meisten, von Hefen weniger und von Schimmelpilzen gar nicht beeinträchtigen. Einer Prüfung dieser Verhältnisse dienen folgende Versuche.

2. Einfluss der Ozonisierung des Nährbodens vor der Beimpfung auf das Bakterienwachstum.

Die folgenden Versuche wurden derart angestellt, dass die Nährböden in der oben bezeichneten Weise ozonisiert wurden. Sodann blieben sie Schicht nach unten, nach Art der beim Trocknen üblichen Anordnung, eine Stunde lang bei Zimmertemperatur stehen, um die Zersetzung des event. an der Plattenoberfläche absorbierten Ozons abzuwarten und dessen Wirkung auf die Bakterien auszuschalten. Dass diese Lüftung notwendig, geht aus der Tatsache hervor, dass die Platten nach der Ozonisierung noch deutlich nach Ozon riechen. Sodann wurden sie genau in der obigen Form mit Bakterienlösung beschickt, im Vakuum getrocknet und bebrütet.



Tabelle 12.

Prüfung der Ozoneinwirkung auf den Nährboden vor der Beimpfung mit Bact. coli (Endo-Nährboden).

Nährboden ozonisiert. 1 Stunde gelüftet, dann beimpft mit 0,3 ccm einer Verdünnung 1 : 50000 einer 24 stündigen Bouillonkultur von Bact. coli und weiter behandelt wie oben.

Nr.	Ozon-konzen-tration mg/l	Strömungs-geschwin-digkeit l/Std.	Dauer der Ozonisie-rung Min.	Zahl der Kolonien nach 24 Stunden Brutschrank	Abtötung pCt.	Bemerkungen
1	174,3	15,8	0	Rasen	0	—
2	174,3	15,8	0	do.	0	—
3	174,3	15,8	0	do.	0	Platten gerötet
4	174,3	15,8	2	do,	0	
5	174,3	15,8	4	do.	0	
6	174,3	15,8	6	do.	0	
7	174,3	15.8	8	do.	0	
8	174,3	15,8	10	do.	0	

Tabelle 13.

Prüfung der Ozoneinwirkung auf den Nährboden vor der Beimpfung mit Bact. dys. (Flexner) (Gassner-Nährboden).

Nährboden ozonisiert. 1 Stunde gelüftet, dann beimpft mit 0,3 ccm einer Verdünnung 1 : 50000 einer 24 stündigen Bouillonkultur von Bact. dys. und weiter behandelt wie oben.

Nr.	Ozon-konzen-tration mg/l	Strömungs-geschwin-digkeit l/Std.	Dauer der Ozonisie-rung Min.	Zahl der Kolonien nach 24 Stunden Brutschrank	Abtötung pCt.	Bemerkungen
1	174,3	15,8	0	Fast Rasen	0	—
2	174,3	15,8	0	do.	0	—
3	174,3	15,8	0	do.	0	Platten gebläut
4	174,3	15,8	2	do.	0	
5	174,3	15,8	4	do.	0	
6	174,3	15,8	6	do.	0	
7	174,3	15,8	8	do.	0	
8	174,3	15.8	10	do.	0	

Tabelle 14.

Prüfung der Ozoneinwirkung auf den Nährboden vor der Beimpfung mit Diphtheriebazillen (Serumplatten-Nährboden).

Nährboden ozonisiert. 1 Stunde gelüftet, dann beimpft mit 0,5 ccm einer Verdünnung 1 : 50000 einer 48 stündigen Bouillonkultur von Diphtheriebazillen und weiter behandelt wie oben.

Nr.	Ozon-konzen-tration mg/l	Strömungs-geschwin-digkeit l/Std.	Dauer der Ozonisie-rung Min.	Zahl der Kolonien nach 24 Stunden Brutschrank	Abtötung pCt.	Bemerkungen
1	174 3	15,8	0	Rasen ca. 3000	0	—
2	174,3	15,8	0	do.	0	—
3	174,3	15,8	0	do.	0	—
4	174,3	15,8	2	do.	0	—
5	174,3	15,8	4	do.	0	—
6	174,3	15,8	6	do.	0	—
7	174,3	15,8	8	do.	0	—
8	174,3	15,8	10	do.	0	—

Tabelle 15.

Prüfung der Ozoneinwirkung auf den Nährboden vor der Beimpfung mit Staphyloc. pyog. aureus (Agar-Nährboden).

Nährboden ozonisiert. 1 Stunde gelüftet, dann beimpft mit 0,3 ccm einer Verdünnung 1 : 50000 einer 24 stündigen Bouillonkultur von Staphyloc. pyog. aureus und weiter behandelt wie oben.

Nr.	Ozon-konzen-tration mg/l	Strömungs-geschwin-digkeit l/Std.	Dauer der Ozonisie-rung Min.	Zahl der Kolonien nach 24 Stunden Brutschrank	Abtötung pCt.	Bemerkungen
1	174,3	15,8	0	Fast Rasen ca. 3000	0	—
2	174,3	15,8	0	do.	0	—
3	174,3	15,8	0	do.	0	—
4	174,3	15,8	2	do.	0	—
5	174,3	15,8	4	do.	0	—
6	174,3	15,8	6	do.	0	—
7	174,3	15,8	8	do.	0	—
8	174,3	15,8	10	do.	0	—

Tabelle 16.

Prüfung der Ozoneinwirkung auf den Nährboden vor der Beimpfung mit nichthämolytischen Streptokokken (Blutagar-Nährboden).

Nährboden ozonisiert. 1 Stunde gelüftet, dann beimpft mit 0,5 ccm einer 48 stündigen Bouillonkultur von Streptokokken und weiter behandelt wie oben.

Nr.	Ozon-konzen-tration mg/l	Strömungs-geschwin-digkeit l/Std.	Dauer der Ozonisie-rung Min.	Zahl der Kolonien nach 24 Stunden Brutschrank	Abtötung pCt.	Bemerkungen
1	174,3	15,8	0	Rasen ca. 3000	0	—
2	174,3	15,8	0	do.	0	—
3	174,3	15,8	0	do.	0	—
4	174,3	15,8	2	do.	0	—
5	174,3	15,8	4	do.	0	—
6	174,3	15,8	6	do.	0	—
7	174,3	15,8	8	do.	0	—
8	174,3	15,8	10	do.	0	—

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass eine Hemmung des Wachstums bei den hier untersuchten Bakterienarten durch Ozonisierung des verwandten Nährbodens (Agar, Blutagar, Löffler-Serum, Endo-, Gassnerplatten) nicht stattfindet.

Der Farbenumschlag der Endoplatten in Rot und der Gassnerplatten in Blau nach der Ozonisierung zeigen deutlich eine Säuerung des Nährbodens, doch vermochte diese, da ein Unterschied in der Dichte des Wachstums bei den ozonisierten und den nicht ozonisierten Kontrollplatten nie feststellbar, keinen Einfluss auf das Wachstum auszuüben.

Die Sterilisierung der im Abschnitt 1 untersuchten Kulturen ist also allein auf den keimtötenden Einfluss des Ozons zurückzuführen.

3. Ueber den Einfluss der Ozonisierung auf 24stündige und ältere Oberflächenkulturen.

Um die Wirkung des Ozons auf makroskopisch sichtbare, ausgewachsene Oberflächenkolonien festzustellen, wurden erst folgende Vorversuche angestellt.



Es wurden von Bact. coli, Bact. dys. und Staphylokokken genau in der oben beschriebenen Weise je 3 Platten auf Endo-, Gassner- und Blutagarplatten angelegt. Diese Platten wurden 24 Stunden bebrütet und dann mit der obigen Apparatur 3, 5 und 10 Minuten lang ozonisiert. Ueber jede Platte wurde dann mit einem Spatel hinweggegangen und dieser auf einen neuen Nährboden ausgestrichen. Alle diese Nährböden zeigten nach 2stündiger Bebrütung starkes Wachstum. Von einer Abtötung der Kolonien durch das Ozon konnte also keine Rede sein. Trotzdem musste aber eine Einwirkung stattgefunden haben, denn alle ozonisierten Kolonien zeigten, mikroskopisch betrachtet, eine morphologische Veränderung, die vollständig der von Heise am Bact. coli beobachteten entsprach. Alle ozonisierten Kolonien zeigten sich nämlich von einem hellen, konzentrisch geschichteten Hof umgeben. Die Abbildung dieser Veränderung gibt Heise in seiner mehrfach zitierten Arbeit, weshalb ich auf ihre Wiederholung verzichtete.

Es musste nun festgestellt werden, ob diese konzentrische helle Zone einer Abtötung der oberflächlichen Kolonieschicht und somit einer Schädigung der Kolonie entsprach.

Hierzu wählte ich folgende Methodik, die zwar keine exakt quantitative ist, doch aber eine Uebersicht gestattet.

Ich legte mit obiger Methodik 24stündige und ältere Oberflächenkulturen an. Diese wurden dann verschiedene Zeit lang ozonisiert und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, um einer event. Nachwirkung des Ozons Raum zu geben. Sodann wurde von jeder Platte eine grössere Anzahl möglichst gleich grosser Kolonien herausgesucht und jede Kolonie in der gleichen Menge NaCl-Lösung sorgfältigst verrieben. Die Stärke der Verdünnungen wurde, wenn notwendig (s. unten), variiert.

Von jeder Verdünnung wurde eine Oese auf neuen Nährboden ausgesät, der Tropfen gut ausgespatelt und die Kultur 24 Stunden bebrütet.

War auch durch die nicht genaue Uebereinstimmung der Koloniengrösse, der Oesenmenge, sowie der Menge, die am Spatel haftet, eine Fehlerquelle gegeben, so mussten sich doch deutliche Wirkungen der Ozonisierungsdauer (und nur auf solche kam es an) durch die Zahl der aufgegangenen Keime zu erkennen geben. Natürlich konnte hier, da eine Kolonie mehr, die andere weniger beeinflusst sein konnte, der allgemeine Durchschnitt, die Linienführung der ganzen Versuchsreihe und nicht der einzelne Kulturbefund von Bedeutung sein.

Tabelle 17.

Einfluss der Ozonwirkung auf 24stünd. Oberflächenkulturen von Bact. coli.

I.

Anlegung der Ausgangsplatten.

0,3 ccm einer Verdünnung 1 : 50000 einer 24 stündigen Bouillonkultur ausgesät auf Agar. 1 Stunde in der Luftpumpe getrocknet und 24 bebrütet. Dann ozonisiert.

Nr.	O_3-Konzentr. mg/l	Strömungsgeschwindigkeit l/Std.	Zahl der Kolonien	Dauer der Ozonisierung nach 24 Stunden Brutschrank Min.
1	174.3	15.8	rund 2000	0
2	174.3	15.8	do.	6
3	174.3	15.8	do.	10



II.

Weiterimpfung der ozonisierten Kolonien (schwache Verdünnung 1 : 10).
10 mal je eine Kolonie der ozonisierten Platten I verrieben in 10 ccm NaCl-Lösung.
Je eine Oese der Verdünnung ausgespatelt auf Agar und 24 Stunden bebrütet.

Nr.	Zahl der Kolonien nach 24 Stunden	Nr.	Zahl der Kolonien nach 24 Stunden	Nr.	Zahl der Kolonien nach 24 Stunden
1 a)	dichtes Wachstum	2 a)	dichtes Wachstum	3 a)	dichtes Wachstum
b)	do.	b)	do.	b)	do.
c)	do.	c)	do.	c)	do.
d)	do.	d)	do.	d)	do.
e)	do.	e)	do.	e)	do.
f)	do.	f)	do.	f)	do.
g)	do.	g)	do.	g)	do.
h)	do.	h)	do.	h)	do.
i)	do.	i)	do.	i)	do.
k)	do.	k)	do.	k)	do.

III.

Weiterimpfung der ozonisierten Kolonien (starke Verdünnung 1 : 200).
Die nämlichen ozonisierten Kolonien von I: 10 mal je 1 Kolonie verrieben in 200 ccm NaCl-Lösung. Je 1 Oese der Verdünnung ausgespatelt auf Agar und 24 Std. bebrütet.

Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien
1 a)	29	1 a)	1500	1 a)	8
b)	138	b)	17	b)	6
c)	109	c)	80	c)	1
d)	128	d)	218	d)	10
e)	1254	e)	4	e)	6
f)	1434	f)	43	f)	2
g)	408	g)	228	g)	43
h)	37	h)	243	h)	4
i)	306	i)	312	i)	2
k)	16	k)	204	k)	0

Tabelle 18.

Einfluss der Ozonwirkung auf 48stündige Oberflächenkulturen von Bact. dys. (Flexner).

I.

Anlegung der Ausgangsplatten.

0,3 ccm einer Verdünnung 1 : 50000 einer 24 stündigen Bouillonkultur ausgesät auf Gassnerplatten, 1 Stunde unter Luftpumpe getrocknet, 48 Stunden bebrütet, dann ozonisiert.

Nr.	O_3-Konzentr. mg/l.	Strömungsgeschwindigkeit l/St.	Zahl der Kolonien	Dauer der Ozonisierung nach 48 Stunden Brutschrank Min.
1	174,3	15,8	870	2
2	174,3	15,8	664	4
3	174,3	15,8	770	6
4	174,3	15,8	750	8
5	174,3	15,8	718	10



II.

Weiterimpfung der ozonisierten Kolonien.

Je eine Kolonie der ozonisierten Platten I wurde 6 mal in 1 ccm NaCl-Lösung verrieben. Je 1 Oese der Verdünnungen wurde auf Gassnerplatten ausgespatelt und 24 Stunden bebrütet.

Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien
1 a)	1440	2 a)	420	3 a)	720	4 a)	0	5 a)	16
b)	1716	b)	1314	b)	582	b)	0	b)	63
c)	1260	c)	2800	c)	360	c)	0	c)	2600
d)	1158	d)	1380	d)	468	d)	18	d)	114
e)	990	e)	940	e)	168	e)	0	e)	4
f)	950	f)	1596	f)	52	f)	0	f)	1

Tabelle 19.

Einfluss der Ozonisierung auf 24stündige Oberflächenkulturen von Staphylokokken.

I.

Anlegung der Ausgangsplatten.

0,3 ccm einer Verdünnung 1 : 10000 einer 24stündigen Bouillonkultur ausgesät auf Agar; wurde unter Luftpumpe getrocknet und 24 Stunden bebrütet, dann ozonisiert.

Nr.	O_3-Konzentr. mg/l	Strömungs-geschwindigkeit l/St.	Zahl der Kolonien	Dauer der Ozonisierung nach 24 Stunden Brutschrank Min.
1	174,3	15,8	Rund 2000	0
2	174,3	15,8	do.	0
3	174,3	15,8	do.	2
4	174,3	15,8	do.	4
5	174,3	15,8	do.	6
6	174,3	15,8	do.	8
7	174,3	15,8	do.	10

II.

Weiterimpfung der ozonisierten Kolonien.

Je eine Kolonie der ozonisierten Platten I wurde 6 mal in je 10 ccm NaCl-Lösung verrieben. Je eine Oese Verdünnung wurde auf Agarplatten ausgespatelt und 24 Std. bebrütet.

Nr.	Zahl der Kolonien	Nr	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien
1 a)	dichtestes Wachstum ++++	2 a)	dichtestes Wachstum + +·++	3 a)	++++	4 a)	++++	5 a)	520	6 a)	52	7 a)	++++
b)	do.	b)	do.	b)	++++	b)	134	b)	203	b)	230	b)	0
c)	do.	c)	do.	c)	etwa 300	c)	700	c)	605	c)	418	c)	0
d)	do.	d)	do.	d)	270	d)	13	d)	522	d)	74	d)	370
e)	do.	e)	do.	e)	34	e)	340	e)	109	e)	1210	c)	34
f)	do.	f)	do.	f)	61	f)	216	f)	++++	f)	63	f)	244

Vorstehende Tabellen zeigen, dass bei den untersuchten Bakterienarten (Bact. coli, Bact. dys. (Flexner) und Staphylokokken) und den angegebenen Versuchsbedingungen und Ozonkonzentrationen ein Einfluss auch auf ausgewachsene 24stündige Kolonien wohl vorhanden ist.

Von einer Abtötung kann allerdings keine Rede sein. Denn verreibt man ozonisierte Kolonien (wie Tab. 19, Abschn. II zeigt) in wenig

Verdünnungsmittel, so ist ihr Wachstum noch ein so starkes, dass ein ein Einfluss der Ozonierung nicht erkennbar ist. Verdünnt man dagegen stark genug, so sind die Unterschiede in der Wachsstumstärke doch deutlich merkbar. Natürlich ist nach der gebrauchten Methodik das Bild kein völlig durchsichtiges.

Vergleicht man aber die Zahlen der aufgegangenen Kolonien nach 10 Minuten langer Ozonisierung mit denjenigen von 0 oder 2 Minuten langer, so sieht man im Durchschnitt und bei allen Bakterienarten gleichmässig eine merkbare und deutliche Abnahme.

Ich glaube daher aus diesen Versuchsreihen den Schluss ziehen zu dürfen, dass gemäss der morphologischen Veränderung der ozonisierten Kolonien (s. o.) die Ozonisierung die Oberfläche der Kolonien abtötet und hierdurch, und besonders bei einer Ozonisierung von 10 Minuten, eine nicht sehr starke, aber doch deutliche Schädigung der Kolonien darstellt.

4. Wirkung der Ozonisierung auf 24 stündige und ältere Oberflächenkulturen bei Druckanwendung.

Da die Ozonisierung der ausgewachsenen Kolonien eine Schädigung ihrer Oberfläche ergab, wurde der Gedanke verfolgt, durch Anwendung des Ozons unter Druck eine tiefergehende Wirkung zu erzielen. Die angewandte Technik und Apparatur ist unter „V" dargestellt. Die untersuchten Platten gehörten den nämlichen Reihen an, die bei den vorhergehenden Versuchen angelegt wurden.

Tabelle 20.

Einfluss der Ozonisierung unter Druck auf 24stündige Oberflächenkulturen von Bact. coli.

I.

Anlegung der Ausgangsplatten.

Fortsetzung der Reihe von Tab. 17 (vgl. diese).

Nr.	O_3-Konzentr. mg/l	Strömungsgeschwindigkeit l/St.	Zahl der Kolonien	Dauer der Ozonierung Min.	Druck in mm Hg
1	174,3	15,8	Rund 2000	6	0
2	174,3	15,8	do.	6	20
3	174,3	15,8	do.	6	40
4	174,3	15,8	do.	6	60

II.

Weiterimpfung der ozonisierten Kolonien.

(Wie Tabelle 17, III.)

Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien
1 a)	1500	2 a)	117	3 a)	11	4 a)	43
b)	17	b)	364	b)	7	b)	135
c)	80	c)	18	c)	31	c)	172
d)	218	d)	4	d)	333	d)	109
e)	4	e)	267	e)	390	e)	354
f)	43	f)	315	f)	796	f)	522
g)	228	g)	321	g)	205	g)	0
h)	243	h)	12	h)	324	h)	56
i)	312	i)	67	i)	81	i)	84
k)	204	k)	223	k)	202	k)	13



Tabelle 21.

Einfluss der Ozonisierung unter Druck auf 48stündige Oberflächenkulturen von Bact. dys. (Flexner).

I.

Anlegung der Ausgangsplatten.

Fortsetzung der Reihe von Tabelle 18 (vgl. diese).

Nr.	O_3-Konzentr. mg/l	Strömungsgeschwindigkeit l/Std.	Zahl der Kolonien	Dauer der Ozonierung Min.	Druck in mm Hg
1	174,3	15,8	776	6	0
2	174,3	15,8	259	6	20
3	174,3	15,8	350	6	40
4	174,3	15,8	720	6	60

II.

Weiterimpfung der ozonisierten Kolonien.

(Wie Tabelle 18.)

Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien
1 a)	320	2 a)	67	3 a)	35	4 a)	56
b)	582	b)	118	b)	0	b)	98
c)	366	c)	fast Rasen	c)	fast Rasen	c)	0
d)	468	d)	400	d)	do.	d)	53
e)	168	e)	106	e)	340	e)	0
f)	52	f)	50	f)	0	f)	0

Tabelle 22.

Einfluss der Ozonisierung unter Druck auf 24stündige Oberflächenkulturen von Staphylokokken.

I.

Anlegung der Ausgangsplatten.

Fortsetzung der Reihe von Tabelle 19 (vgl. diese).

Nr.	O_3-Konzentr. mg/l	Strömungsgeschwindigkeit l/St.	Zahl der Kolonien	Dauer der Ozonisierung Min.	Druck in mm Hg
1	174,3	15,8	Rund 2000	6	0
2	174.3	15,8	do.	6	20
3	174,3	15,8	do.	6	40
4	174,3	15,8	do.	6	60

II.

Weiterimpfung der ozonisierten Kolonien.

(Wie Tabelle 19.)

Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien	Nr.	Zahl der Kolonien
1 a)	52	2 a)	dichtestes Wachstum	3 a)	dichtestes Wachstum	4 a)	dichtestes Wachstum
b)	236	b)	do.	b)	do.	b)	do.
c)	418	c)	do.	c)	do.	c)	do.
d)	74	d)	do.	d)	do.	d)	do.
e)	1210	e)	do.	e)	do.	e)	do.
f)	63	f)	do.	f)	do.	f)	do.



Wie die vorstehenden Versuche zeigen, ist ein deutlicher Unterschied zwischen den mit und ohne Druckanwendung ozonisierten Kolonien nicht bemerkbar.

Zwar scheint aus Tab. 21 eine leichte Verringerung der Keimzahl zu Gunsten der unter Druck ozonisierten Platten hervorzugehen, doch ist dieselbe so unwesentlich, dass bei kritischer Würdigung der Versuchsfehler sowie des Gesamtergebnisses man zu der Folgerung gelangen muss, dass die Anwendung von Druck — innerhalb der angewandten Versuchsbedingungen — die Wirkung der Ozonierung nicht verstärkt.

Zusammenfassend sind also die Ergebnisse der Einwirkung des Ozons auf pathogene Keime die, dass das Gas — unter den angewandten Versuchsbedingungen — auf die untersuchten Keime schon innerhalb zweier Minuten abtötend wirkt. Die verschiedenen Bakterienarten zeigen ganz geringfügige Variationen der Empfindlichkeit. Diese Ozonwirkung tritt noch nach 6 Stunden Entwicklung der Keime bei Zimmertemperatur ein und beruht nicht auf einer Schädigung des Nährbodens.

Ausgewachsene, 24 Stunden alte Kolonien werden an ihrer Oberfläche durch Ozon abgetötet und erleiden eine leichte Schädigung. Eine Ozonisierung unter Druck verbessert diese Wirkung nicht. Wieweit eine Ozonwirkung auf Bakterien innerhalb des lebenden Organismus stattfindet, kann nur durch diesbezügliche Experimente entschieden werden.

VI. Ueber die Einwirkung von Ozon auf tierische Gewebe (Blase, Darm, Pleura, Peritoneum).

Nach Prüfung der Wirkung des Ozons auf pathogene Keime musste festgestellt werden, ob und wieweit es schädigend auf tierische Gewebe einwirkt. Hierzu wurden Versuche an Kaninchen und Hunden angestellt, und zwar wurden Darmschleimhaut, Blasenschleimhaut, Pleura und Peritoneum geprüft. Es wurde versucht am gleichen Tiere gleichzeitig mehrere Körperhöhlen zu behandeln, was sich aber rein technisch (Behandlungszeit, Narkosendauer, Eindeutigkeit des klinischen Bildes) nicht durchführen liess. Daher wurden zwei Kaninchen vorzüglich an Darm und Blase, 2 Kaninchen intraperitoneal, ein Hund intrapleural und ein Hund intraperitoneal über längere Zeit hinaus und wiederholt behandelt. Diese Versuchsreihen, wie sehr wünschenswert, noch zu verlängern, war infolge Beschränkung der Mittel leider nicht möglich.

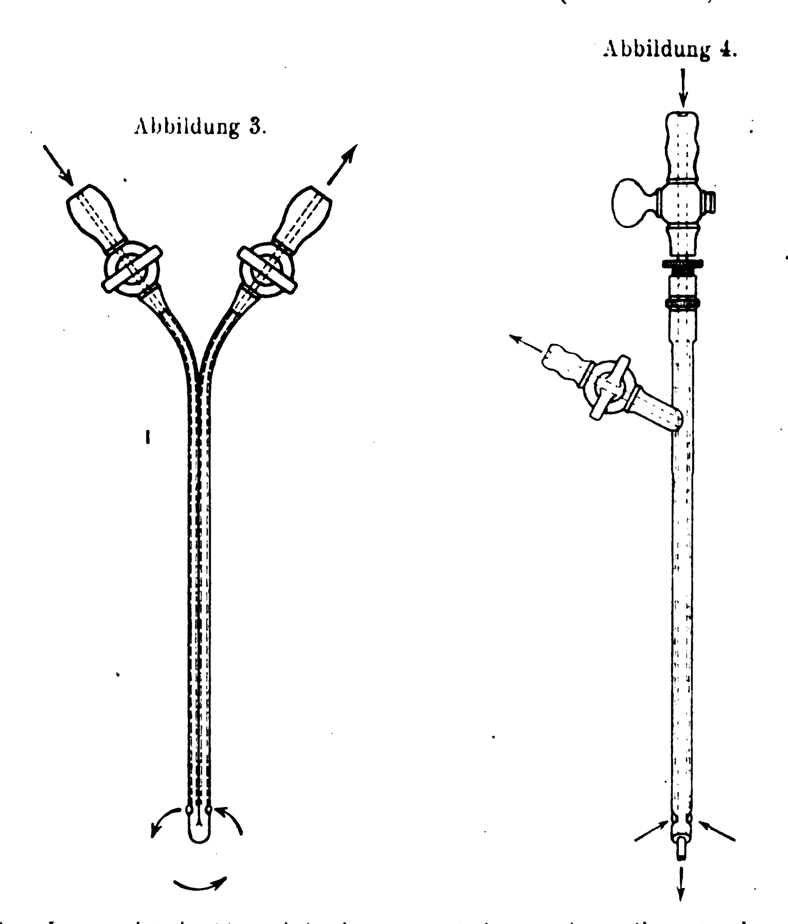
Die Behandlung und Versuchsanordnung gestaltete sich folgendermassen. Zur Behandlung von Darm und Blase wurden weibliche Kaninchen gewählt, die Behandlung beider Organe konnte einzeitig und ohne Narkose erfolgen. Die Tiere wurden aufgespannt und erhielten zuerst ein Klisma von etwa 150 ccm lauwarmen Wassers zur mechanischen Darmreinigung. Sodann wurden sie mittelst eines Cellasonschlauches von 2 mm Durchmesser katheterisiert. Derselbe vertrug ein Einlegen in Sublimatlösung und liess sich daher leicht desinfizieren. Sodann wurde mittelst Katheter in der unter IV beschriebenen Weise und unter Stoppuhrkontrolle Ozon in die Blase geleitet, das unter leichtem Druck (2 bis 4 mm Hg) zwischen Katheter und Harnröhre abströmte. Diese Durchströmung wurde stets durch Prüfung auf Ozon mittelst Jodkaliumstärke-



papier an der Vulva bestätigt. Dass der Katheter wirklich in der Blase lag, wurde durch Ausströmen des Harns bei Gaseinleitung neben dem Katheter bewiesen. Die Behandlungszeit variierte bei den Tieren zwischen 1 und 3 Minuten.

Die Behandlung des Darmes erfolgte derart, dass der Cellasonschlauch sehr weit hinauf (20 cm und mehr) eingeführt und dann der Darm ohne Druck durchströmt wurde. Die Durchströmung wurde auch hier am Anus stets durch Jodkaliumstärkepapier kontrolliert.

Zur Behandlung der Pleura und des Peritoneums verwandte ich beistehend abgebildete Nadeln, die das Prinzip des doppelläufigen Katheters auf die üblichen Pneumothoraxnadeln ausdehnen (Abb. 3 u. 4).


Abbildung 3. Abbildung 4.

Ihre Länge ist in $^2/_3$ Originalgrösse wiedergegeben, ihre Stärke etwas übertrieben. Ihre Konstruktion ist aus den Abbildungen leicht ersichtlich. Beide Modelle wurde von der Firma Krauth-Hamburg hergestellt, deren Inhaber, Herrn Wiedensohler, ich für sein freundliches Entgegenkommen zu grossem Danke verpflichtet bin.

Ich verwandte für meine Tierversuche das Modell 4. Das Gas tritt hier gemäss der Pfeilrichtung ein, durchströmt die Körperhöhle und verlässt sie durch den zwischen beiden Röhren befindlichen zylindermantelförmigen freien Raum, durch den abgezweigten Hahn, da die obere Eintrittsstelle der inneren Röhre in die äussere durch Dichtung geschlossen



ist. Das zweite Modell ist einfach eine doppelläufige Brauer'sche Punktionsnadel. Der Abfluss ist stets durch Hahn regulierbar, um einen beliebigen Gasdruck in der Körperhöhle herzustellen.

Da mir Modell 3 erst bei Beendigung meiner Versuche geliefert wurde, arbeitete ich mit Modell 4. Bei demselben war die Abströmungsmöglichkeit zu gering, so dass ich nur Modell 3 empfehlen möchte.

Die Tiere wurden zur Behandlung stets mit Aether narkotisiert. Beim Hunde 2 verwandte ich zweckmässiger 2 Morphiumskopolamininjektionen 1 und $^1/_2$ Stunde vor der Operation und während des Einstiches ein paar Tropfen Chloräthyl.

Als Einstichstelle wählte ich bei der Brust die rechte vordere Axillarlinie etwas unterhalb der Mamilla und beim Abdomen die Gegend, die rechts und links 1 Finger breit neben der Medianlinie etwas unterhalb des Nabels gelegen ist. Diese wurde rasiert und gejodet und die Haut mittelst Skapells oder Schere durchtrennt. Dann wurde mit der sterilen Nadel stumpf durchgestossen. Bei Anlegung eines Pneumothorax wurde diese zuvor mit dem Manometer verbunden, so dass Atemschwankungen die richtige Lage der Nadel anzeigten. Beim Eingehen in die Peritonealhöhle ist ein Irrtum gar nicht möglich. Die Ozonanlage, die schon seit 10 Minuten in Betrieb war, wurde durch Umstellung des Hahnes *t* (s. Abb. 1) in Verbindung mit der Körperhöhle gebracht und diese unter leichtem Druck (1—2 cm Hg) durchströmt. Durch den schlechten Abfluss der Nadel war ich aber bei den Peritonealversuchen gezwungen, sehr starke Ueberdrucke anzuwenden und den Leib des Tieres aufzutreiben. Der Ueberdruck wurde nach Beendigung der Füllung abgelassen und hat nie geschadet. Das Durchströmen des Ozons wurde stets durch Jodkaliumstärkereaktion an der Ausströmungsstelle kontrolliert.

Eine sorgfältige Nachregulierung des Gasstromes durch Stellung des Ventils *b* (Abb. 1) mit Hilfe der Gasuhr sowie eine Ueberwachung aller Verbindungsstellen auf Dichtheit war natürlich notwendig. Die Einleitungszeit, die gewöhnlich 3 Minuten betrug (s. Tabellen), wurde mittelst Stoppuhr gemessen. Die Abstellung erfolgte durch den Dreiweghahn *t*. Die kleine Einstichwunde wurde dann durch Kollodium, Gaze und Leukoplast geschlossen.

Alle behandelten Tiere wurden stets rektal gemessen, wobei 39° beim Kaninchen, 38,5° beim Hunde als Grenze der Normaltemperatur angesehen wurde.

Da das Ozon sehr stark zum Husten und auch etwas die Konjunktiven reizt, schützte ich mich während meiner ganzen Arbeiten durch Tragen einer Militärgasmaske, die keine Spur Ozon durchliess. Die Sektion der Tiere und ihre genaue pathologisch-anatomische Untersuchung wurde liebenswürdigst durch Herrn Prof. Dr. Fahr vorgenommen.

Es folgen die Versuchsprotokolle.

Kaninchen Nr. 1, weibl., Gewicht rund 3 Pfund. Ozonkonzentration stets 174, 3 mg/l. Strömungsgeschwindigkeit 15,8 l/St.

3. 11. 1920. Blase 1 Min., Klisma, Darm 2 Min. Temp. 38,6.

4. 11. Normales Befinden, frisst, sichtbare Schleimhäute nicht gerötet, Blase 1 Min., Klisma, Darm 2 Min. Temp. 38,7.



5. 11. Blase 1 Min., Klisma, Darm 2 Min. Temp. 38,6. Vulvaschleimhaut leicht gerötet. Frisst, normales Befinden.

6. 11. Normales Verhalten, frisst, Temp. 38,5. Rötung der Vulvaschleimhaut zurückgegangen. Keine Behandlung.

4. 12. Blase 2 Min., Klisma, Darm 3 Min. Temp. 38,6.

6. 12. Frisst, normales Befinden. Blase 1, Klisma, Darm 2 Min. Temp. 38,8

7. 12. Blase 1 Min., Darm 2 Min., Temp. 38,7.

8. 12. Blase 1 Min., Darm 2 Min., Temp. 38,7. Frisst.

9. 12. Blase 2 Min., Darm 3 Min., Pleurahöhle 2 Min. Temp. 38,9.

10. 12. Tier frisst, sitzt aber abseits, macht etwas gedrückten Eindruck, Brust vorne rechts Tympanie. Temp. 39,1. Blase 2 Min., Darm 3 Min.

11. 12. Normales Befinden, frisst, Blase 2 Min., Klisma, Darm 3 Min. Temp. 38,8.

12. 12. Ebenso, Temp. 38,9.

13. 12. Ebenso, Temp. 38,6.

14. 12. Normales Befinden, Temp. 38,9. Blase 2 Min., Darm 3 Min., Pleurahöhle 3 Min.

Hiernach stärkste Dyspnoe. Tier wird im Käfig in Agonie von anderem Kaninchen totgebissen.

Sektion (Prof. Fahr) ergibt: Makroskopisch: Pleura spiegelglänzend, normal, Darm normal, Blase leicht injiziert, doppelseitiger Pneumothorax. Mikroskopisch: Blase, Darm normal, Pleura beginnende Entzündung.

Kaninchen Nr. 2, weibl., Gewicht $4^1/_2$ Pfund. Ozonkonzentration 174, 3 mg/l. Strömungsgeschwindigkeit 15,8 l/St.

3. 11. 1920. Blase 2 Min., Klisma, Darm 3 Min. Temp. 38,4.

4. 11. Normales Befinden, frisst, sichtbare Schleimhäute nicht gerötet. Temp. 38,5. Blase 2 Min., Darm (Klisma) 3 Min.

5. 11. Temp. 38,5. Blase 2 Min., Darm (Klisma) 3 Min. Schleimhaut der Vulva stark gerötet, nach dem Katheterisieren leichte Blutung.

6. 11. Normales Befinden, frisst. Temp. 38.5. Leichte Rötung der Vulvaschleimhaut, keine Behandlung.

4. 12. Normales Befinden, frisst. Temp. 38,8. Blase 2 Min., Darm 3 Min.

6. 12. Frisst. Vulva leicht gerötet, blutet etwas. Temp. 39,1. Blase 2 Min., Darm, Klisma, 3 Min.

7. 12. Normales Befinden. Temp. 38,9. Blase 2 Min., Darm, Klisma, 3 Min.

8. 12. Vulvaschleimhaut nicht mehr gerötet. Temp. 38,8. Frisst. Pleura 2 Min., Abdomen 3 Min.

Stirbt nach 10 Min. unter Krämpfen.

Sektion (Prof. Fahr): Völlig normaler Befund von Pleura, Peritoneum, Blasen- und Darmschleimhaut. Todesursache: Doppelseitiger Hämatothorax.

Kaninchen Nr. 3, weibl., 4 Pfund. Ozonkonzentration 174, 3 mg/l. Strömungsgeschwindigkeit 15,8 l/St.

12. 1. 1921. Temp. 39,2. Peritonealhöhle 3 Min.

13. 1. Normales Verhalten, frisst. Temp. 39,1. Peritonealhöhle 3 Min.

14. 1. Frisst, normales Verhalten. Temp. 39,1. Peritonealhöhle 3 Min.

15. 1. Frisst. Temp. 39. Peritonealhöhle 3 Min.

17. 1. Frisst, normales Verhalten. Temp. 38,8 (Strömungsgeschw. 37 l/St., Ozonkonz. etwa 120 mg/l). 15 Min. nach der Behandlung mittels Aethernarkose getötet.

Sektion (Prof. Fahr) ergibt „eitrige Peritonitis". (Eine bakteriol. Untersuchung des Eiters war nach der Eröffnung mit septischem Messer zwecklos.

Kaninchen Nr. 4, weibl., $4^1/_2$ Pfund. Ozonkonzentration 174, 3 mg/l. Stromgeschwindigkeit 15,8 l/St.



14. 1. 1920. Temp. 38,2. Peritonealhöhle 3 Min.

15. 1. Normales Verhalten, frisst. Temp. 38,7. Peritonealhöhle 3 Min.

17. 1. Frisst. Temp. 39,2. Peritonealhöhle 3 Min.

18. 1. Frisst, normales Verhalten. Temp. 39,1. Peritonealhöhle 3 Min.

19. 1. Frisst, normales Verhalten. Peritonealhöhle 5 Min. Nach 15 Min. durch Aethernarkose getötet.

Sektion (Prof. Fahr) zeigt handbreite Rötung und sulzige Veränderung des Peritoneums um die Einstichstelle. Das übrige Peritoneum makroskopisch normal. Mikroskopisch: Im geröteten und nicht geröteten Peritoneum typische Peritonitis.

Hund Nr. 1 (Spitz), männl., 27 Pfund. Ozonkonz. 174, 3 mg l. Strömungsgeschw. 15,8 l/St.

7. 12. 1920. Pleurahöhle 3 Min.

8. 12. Temp. 38,8. Normales Befinden, frisst, keine Behandlung.

10. 12. Hund frisst nicht, macht kranken Eindruck. Temp. 39,8. Keine Behandl.

11. 12. Befinden bessert sich, frisst etwas. Temp. 39,3. Keine Behandlung.

12. 12. Bessert sich, frisst, keine Behandlung. Temp. 39,1.

13. 12. Normales Befinden, frisst. Temp. 39,1. Pleurahöhle 3 Min.

14. 12. Ebenso. Pleurahöhle 3 Min. Temp. 38,9.

15. 12. Ebenso. Pleurahöhle 3 Min. Temp. 39,1.

16. 12. Hund frisst weniger. Abgeschlagen. Temp. 39,5. Keine Behandlung.

17. 12. Pleurahöhle 5 Min. Pneumoabdomen 10 Min. Temp. 39.9.

Nach 15 Min. durch Chloroformnarkose getötet.

Sektion (Prof. Fahr): Rechte Pleura gegen linke deutlich gerötet und injiziert. Peritoneum blank und spiegelnd ohne Befund. Mikroskopisch: Pleuritis, Peritoneum ohne Befund.

Hund Nr. 2 (Dobbermannbastard), männl., 21 Pfund. Ozonkonz. 174, 3 mg/l. Strömungsgeschw. 18 l/Std.

14. 1. 1921. Temp. 38,6. Peritonealhöhle 3 Min.

15. 1. Normales Befinden, frisst. Peritonealhöhle 3 Min. Temp. 38,6.

16. 1. Normales Befinden, frisst. Temp. 38,6. Peritonealhöhle 3 Min.

19. 1. Normales Befinden, frisst. Vielleicht im ganzen etwas matter. Peritonealhöhle 5 Min.

Nach 15 Min. durch Chloroforminjektion ins Herz getötet.

Sektion (Prof. Fahr) ergibt leichte Rötung des Peritoneums, besonders in der Gegend der Einstichstelle. Mikroskopisch: Peritonitis.

Aus den Versuchen an den Kaninchen 1 und 2 geht hervor, dass unter den angegebenen Versuchsbedingungen das Ozon nicht wesentlich oder gar nicht auf die Schleimhaut der Blase und des Darms einwirkte. Bei dem Kaninchen 1 war makroskopisch eine leichte Injektion der Blasenschleimhaut sichtbar, mikroskopisch aber keinerlei pathologische Veränderung erkennbar.

Der eigentümliche Befund eines doppelseitigen Pneumothorax bei 1 und eines doppelseitigen Hämatothorax bei 2 ist wohl so zu deuten, dass das Mediastinum bei Kaninchen nicht immer ganz geschlossen oder wenigstens nicht ganz fest ist, so dass es bei Ueberdruck einreisst und so zu doppelseitigem Pneumothorax und bei ev. artifizieller Verletzung zu dopelseitigem Hämatothorax führt.

Anders dagegen war die Ozonwirkung auf die serösen Häute. Hier war durchweg bei allen Versuchen eine starke Reizung der serösen Häute zu erkennen, die sich makroskopisch durch starke Rötung, mikroskopisch



durch das typische Bild der Pleuritis und Peritonitis zu erkennen gab. Bei Kaninchen 3 war sogar eine eitrige Peritonitis vorhanden. Da diese aber aus den Befunden bei den anderen Tieren herausfällt, bin ich geneigt, sie als durch eine Infektion bedingte zu betrachten. Dass diese trotz der Ozonanwendung stattfand, ist, auch wenn man an dessen intraperitonealer Desinfektionskraft festhält, wohl erklärlich, wenn man bedenkt, dass die Infektion ja kürzere Zeit vor der Tötung stattgehabt haben kann.

Dass dem Ozon an sich eine reizende Wirkung zukommt, geht allein schon daraus hervor, dass es beim Arbeiten sehr stark zum Husten reizt und bei verschiedenen Personen auch verschieden stark die Konjunktiven angreift.

Es lässt sich also zusammenfassend sagen, dass nach diesen Versuchen unter den gegebenen Bedingungen Blasen- und Darmschleimhaut, welche wohl auch durch Schleim und Flüssigkeit mehr geschützt und der Ozonwirkung nicht so direkt ausgesetzt sind, so gut wie gar nicht, seröse Häute dagegen aber sehr kräftig vom Ozon angegriffen werden.

Es kann daher in dieser Konzentration bei der Behandlung von Schleimhäuten mit Vorsicht, bei Behandlung von serösen Häuten aber nur mit Bedenken und weitgehendsten Vorsichtsmassregeln unter Kontrolle genauer klinischer Beobachtung angewandt werden.

VII. Ueber die Einwirkung von Ozon auf die menschliche Vaginalschleimhaut.

Nachdem die Unschädlichkeit der Ozoneinwirkung auf tierische Schleimhaut festgestellt, wurden entsprechende Versuche an menschlicher Schleimhaut vorgenommen. Zu diesem Zwecke wurde die Vaginalschleimhaut von fünf an Zervixgonorrhoe leidenden Patientinnen, die sich zu den Versuchen bereit erklärt hatten, mit Ozon behandelt. Für die Ueberlassung der Patientinnen bin ich Herrn Prof. Dr. Hahn, für Hilfe speziell bei der klinischen Beobachtung derselben Herrn Dr. Löwenstein zu Dank verpflichtet.

Die Behandlung erfolgte folgendermassen: Nach sorgfältiger Spülung der Vagina mit warmen Wasser und Abtupfen noch vorhandenen Sekretes von der Portio wurde das Ozon mittelst einfachen Glasrohres ohne Druck auf die Vaginalschleimhaut geleitet.

Irgend welche sonstige vaginale Behandlung unterblieb während der Versuchszeit. Die Vaginalschleimhaut wurde täglich mittelst Spekulum sorgfältig untersucht. Eine Beeinflussung der Zervixgonorrhoe war weder beabsichtigt noch möglich.

Aus nachstehender Tabelle geht hervor, dass die Patientinnen an fünf aufeinanderfolgenden Tagen behandelt wurden. Irgend eine Reizung der Schleimhaut oder eine sonstige Schädigung konnte nicht beobachtet werden.

Diese Ergebnisse schliessen sich also vollkommen den an tierischen Schleimhäuten gewonnenen Resultaten an und zeigen, dass die angewandte Ozondosierung auf Schleimhäute von Art der untersuchten keine schädliche Wirkung auszuüben vermag.



Tabelle 23.
Versuch über Einwirkung des Ozons auf die weibliche Vaginalschleimhaut.

Nr.	Name	Alter Jahr	Krankheit	Ozondosierung					
					5. 11.	6. 11.	7. 11.	8. 11.	9. 11.
1	Anni E.	26	Zervixgon.	O_3-Konzentr. .	174,3 mg/l	174,3 mg/l	174,3 mg/l	174,3 mg/l	137 mg/l
				Ström.-Geschw.	15,8 l/St.	15,8 l/St.	15,8 l/St.	15,8 l/St.	23½ l/St.
				Zeit	3 Min	3 Min.	3 Min.	5 Min.	5 Min.
2	Maria R.	22	do.		desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.
3	Emma A.	27	do.		desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.
4	Marie B.	22½	do.		desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.
5	Grete F.	22	do.		desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.

Zusammenfassung.

1. Die Idee einer allgemeinen Körperhöhlenbehandlung mit pharmakologisch wirksamen Gasen wird entwickelt. Die Vorzüge der Gasanwendung beruhen auf Entfaltung der Körperhöhlen und -gänge, Eindringen des Gases in Buchten und Drüsenöffnungen. In Frage für eine derartige Behandlung kommen alle entzündlichen Prozesse im Urogenital- und Gastrointestinaltraktus, sowie die Pleura- und Peritonealhöhle.

2. Die Möglichkeit einer Anwendung von Gasen als Pharmaka durch Einatmung unter Druck in Caissons wird dargestellt. Auf die event. Bedeutung einer Sauerstoffaufnahme unter Druck zur Aenderung der normalen Stoffwechselbedingungen bei der Bekämpfung infektiöser Prozesse in der Blutbahn wird hingewiesen.

3. Eine Literaturübersicht über die bisherigen Formen der Gasanwendung wird gegeben.

4. Das Ozon wird als gasförmiges Pharmakon vorgeschlagen. Eine kritische Uebersicht über die bisherigen Ergebnisse mit Ozon wird vorausgeschickt. Die Notwendigkeit von Versuchen über seine Wirkung auf pathogene Keime, normale Schleim- und seröse Häute wird dargetan.

5. Der für den Zweck notwendige spezielle Aufbau sowie die Handhabung eines von der Firma Siemens & Halske zur Verfügung gestellten Ozonapparates und der Hilfsapparatur werden eingehend beschrieben. Die Genauigkeit der Ozondosierung, die Abhängigkeit der Ozonkonzentration von Spannung und Gasströmungsgeschwindigkeit wird ermittelt.

6. Die Ozoneinwirkung auf Oberflächenkulturen von Bact. coli, Bact. dys. (Flexner), Bact. diphtheriae, Staphylococcus aureus und nicht hämolytische Streptokokken, kürzere Zeit nach der Beimpfung wird untersucht. Eine hierzu ausgearbeitete spezielle Technik und Apparatur wird beschrieben. Bact. coli und diphther. werden schon nach 2 Minuten zu 98—100 pCt., Bact. dys., Staphylo- und Streptokokken zu 100 pCt. abgetötet.

7. Die angewandten Nährböden werden vor der Beimpfung ozonisiert. Es zeigt sich keine Behinderung des Bakterienwachstumes. Die Nährböden (Gassner, Endo) zeigen Säuerung durch die Ozonisierung. Die Sterilisierung beruht also nicht auf Aenderung des Nährbodens, sondern auf Abtötung der Keime.

8. Es werden 24stündige und ältere Kolonien von Bact. coli, Staphylokokken und Bact. dys. (Flexner) auf ihr Verhalten gegen Ozon



geprüft. Die oberflächliche Schicht der Kolonien wird getötet. Dieselben erleiden morphologische Veränderungen in Form des Auftretens einer konzentrisch geschichteten hellen Randzone. Eine leichte Schädigung der Kolonien wird festgestellt.

9. Die nämlichen Versuche werden unter Anwendung einer Ozonisierung unter Druck in hierzu konstruierter Apparatur angestellt. Ein Druck bis zu 60 mm Hg konnte die Ozonwirkung auf ausgewachsene Kolonien nicht verstärken.

10. Es werden Versuche über Ozonwirkung auf tierische Gewebe angestellt. Die Konstruktion doppelläufiger Punktionsnadeln für Pleura- und Abdominalhöhle wird beschrieben. Es werden 4 Kaninchen und 2 Hunde in Blase, Darm, Pleura- und Peritonealhöhle längere Zeit hindurch mit Ozon behandelt. Auf Blase und Darmschleimhaut, die vielleicht auch durch Flüssigkeit und Schleim mehr geschützt sind, übte das Ozon keine schädigende Wirkung aus. Auf Pleura und Peritoneum wirkte es in der gegebenen Versuchsform entzündungserregend. Eine therapeutische Anwendung kann daher für seröse Häute in dieser Konzentration nur mit Bedenken und event. nur mit allergrösster Vorsicht erfolgen.

11. Versuche an menschlicher Vaginalschleimhaut ergaben keine schädigende Wirkungen.

Vorliegende Arbeit wurde im September 1920 begonnen und in der chemisch-physiologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Barmbeck-Hamburg durchgeführt. Deren Leiter, Herrn Dr. J. Feigl, bin ich für regste Förderung der Arbeit und steten Beistand mit Rat und Tat zu grösstem Danke verpflichtet.

Für weitgehendste Förderung und Unterstützung danke ich herzlichst dem Direktor des Krankenhauses, Herrn Prof. Dr. Rumpel, Herrn Prof. Dr. Fahr, der die pathologisch-anatomischen Untersuchungen ausführte, und dem Vorstand der bakteriologischen Abteilung Herrn Privatdozent Dr. Graetz.

Herrn Assistenzarzt Dr. Käding schulde ich besondern Dank für wertvolle Hilfe bei den Tierexperimenten.

Auch allen übrigen Abteilungsleitern und Aerzten des Krankenhauses, die meine Arbeit förderten, bin ich sehr verpflichtet. Ebenso Fräulein Hertha Conn, die mir bei der praktischen Durchführung der Arbeit zur Seite stand.

Des weiteren danke ich hier noch einmal der Firma Siemens & Halske (Herrn Direktor Dr. Erlwein, Dr. Becker) für ihr grosses Entgegenkommen bei der Ueberlassung der Ozonapparatur und der Firma Krauth, Hamburg (Inhaber Herr Wiedensohler) für Ausführung der Punktionsnadeln.

Eine Umsetzung der gewonnenen Ergebnisse in die praktische Therapie wie eine Weiterführung der im Anfangsteile entwickelten Ideen ist für spätere Zeit geplant.

XXIII.

Aus der pathologisch-anatomischen Abteilung der Kaiser Wilhelms-Akademie für ärztlich-soziales Versorgungswesen zu Berlin.

Der Habitus asthenicus in seinen Beziehungen zu den Brustorganen.

Von

Privatdozent Dr. **Walter Koch.**

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

Die Zeit der bakteriologischen Aera, wo die Entdeckung der Krankheitserreger, vor allem des Tuberkelbazillus, durch Robert Koch im Vordergrunde des Interesses stand, brachte seiner Zeit naturgemäss eine gewisse Ueberschätzung der Aetiologie, eben auf die Infektionserreger bezogen, mit sich, und ebenso natürlich wurden andere Krankheitsbedingungen, die im gleichen Masse wie der Infektionskeim für die Entstehung eines Leidens Bedingung sind, zu wenig berücksichtigt. Das galt besonders für den Dispositionsbegriff, dessen Bewertung völlig in den Hintergrund trat.

Die letzten 20 Jahre haben darin wesentlichen Wandel geschaffen und die Bedeutung nicht nur der angeborenen, sondern auch der im extrauterinen Leben sich entwickelnden Konstitution die ihr gebührende Bedeutung verschafft. Die Arbeiten von Virchow, Orth, Freund, Schmorl und Hart, Birch-Hirschfeld, Bacmeister, Martius, Kraus u. a. haben gezeigt, dass nicht nur die Anwesenheit oder das Eindringen des Infektionskeimes in den Organismus zur Auslösung bestimmter Krankheiten genügt, sondern dass vielfach konstitutionelle Besonderheiten des Körpers Vorbedingungen dafür sind, dass die in den Organismus eingedrungenen Krankheitserreger zu wirksamer Geltung kommen.

Wir wissen bei der Tuberkulose, dass sie mit besonderer Vorliebe beim Menschen die Lunge befällt und dass sie hier wieder die Lungenspitzen bevorzugt. Wir sehen die ältesten, zuweilen auch die einzigsten Prozesse in den supraklavikulären Abschnitten des Lungengewebes und sehen in der Richtung auf das Zwerchfell zu die tuberkulösen Prozesse immer kleiner werden oder ausbleiben. Wir können das, was für die Lungen in ihrer Gesamtheit gilt, andererseits wieder für die einzelnen Lungenlappen getrennt beobachten, indem wir im Oberlappen wie im Unterlappen in den apikalen Teilen die grösseren und älteren, in den kaudalen Teilen die jüngeren Prozesse finden.

Dass die Lunge als solche für phthisische Erkrankungen besonders empfänglich ist, ist auf verschiedene Weise zu erklären versucht: mangel-



hafter Schutz durch lymphatisches Gewebe, Verlegung des lymphatischen und Lymphgefässapparates durch Staub, Besonderheiten im Verlauf der apikalen Bronchien, schlechtere Zirkulationsverhältnisse der Lunge als im übrigen Körper, leichte Infektionsmöglichkeit durch Inhalation von infiziertem Material, sowie der Umstand, dass aus erkrankten Lymphdrüsen in die Venen einbrechende Bazillen zuerst die Lunge erreichen und noch manches andere ist dafür angeführt, ohne dass man eine befriedigende endgültige Erklärung gefunden hat.

Weiter gekommen sind wir dagegen in bezug auf die lokale Disposition der Lungen, und da sind es vor allem konstitutionelle Besonderheiten der gesamten Körperform, die wir mit Recht verantwortlich machen. Schon alten Aerzten, bis auf Hippocrates zurückreichend, war es bekannt, dass die engbrüstigen, hoch aufgeschossenen Individuen besondere Disposition für die Phthise zeigen. Freund und Hart haben besonders auf den Habitus phthisicus mit seinen Thoraxanomalien im Bereiche der obersten Rippenapertur hingewiesen. Verengerung des ersten obersten Rippenringes, Senkungen der Rippenebene, vorzeitige Verknöcherung der Rippenknorpel, Verkrümmungen der obersten Hals-Brustwirbelsäule, wie wir sie gerade bei diesen konstitutionsschwachen Individuen sehen, schaffen für die Lungenspitzen so ungünstige Ventilationsverhältnisse, die naturgemäss von schlechten Zirkulationsbedingungen begleitet sind, dass das Angehen einer phthisischen Infektion nach Eindringen der Keime uns nicht Wunder nehmen kann. Der experimentelle Beweis dafür ist ausserdem von Bacmeister gebracht worden, welcher junge Tiere in Drahtschlingen hineinwachsen liess, die künstlich eine Apertursstenose im Gefolge haben mussten. Wurden diese Tiere auf aerogenem oder hämatogenem Wege mit phthisischem Material infiziert, so entwickelte sich eine typische Lungenspitzentuberkulose und histologisch zeigte sich auch hier, dass schlechte Blut- und Lymphzirkulation die wesentlichste Ursache für das Angehen des Prozesses war.

Schmorl hat weiter darauf hingewiesen, dass man bei entsprechender Beobachtung bei den Individuen mit Habitus phthisicus, entsprechend dem Verlauf der ersten Rippe, besonders an den hinteren und seitlichen Abschnitten um die Lungenspitzen herum eine Druckfurche beobachten kann, in deren Bereich es zu Atelektasen kommt und welche dem Bezirk entspricht, wo wir die ersten phthisischen Herde zu sehen pflegen, soweit sie nicht dicht oberhalb dieser Furche lokalisiert sind.

Wir sehen also, dass lokale Einflüsse auf Grund von konstitutionellen Körpervariationen für die Lokalisation phthisischer Prozesse von grosser Bedeutung sind. Ob diese konstitutionellen Besonderheiten im Laufe des Lebens erworben sind, ob sie aus der Erbmasse der Vorfahren in der Anlage gegeben waren, spielt dabei nicht so sehr eine Rolle, wenn auch die minderwertige Konstitution auf Grund von Vererbung bei weitem die häufigere Ursache sein wird.

Es ist dabei die Tatsache nicht uninteressant, dass gerade der obere (und untere) Abschnitt des Rippenkorbs phylogenetisch in Rück- bzw. Umbildung begriffene Skelettabschnitte sind, wie überhaupt bei Betrachtung des Thoraxskeletts der Säugetierreihe Umformungen und An-



passungen an funktionelle Inanspruchnahme und damit wechselnde anatomische Bedingungen für die Lungen zu erkennen sind.

Schon die Zahl, Anordnung und Ausbildung der Rippen und ihre Beziehungen zum Brustbein schwanken ausserordentlich. Die Rippenzahlen wechseln von 9 bis 24 Paaren. Während die Huftiere, wie aus den Lehrbüchern hervorgeht und wie ich mich an Skelettmaterial des Zool. Instituts der Berliner Universität überzeugen konnte, über zahlreiche Rippen, 18 bis 20 Paare, verfügen, geht die Zahl bei den Affen, auch bei den Halbaffen, bis auf 13, ja bis auf 12 Paare zurück. Auch das Flatterhörnchen (Sciuropterus) besitzt nur 12 Rippenpaare, das Eichhörnchen (Sciurus Lesobenaulti), der fliegende Hund (Pteropus) 13, die Fledermaus (Noctilio) 11 Paare, das zweizehige Faultier (Choloepus Unan) dagegen verfügt über die stattliche Anzahl von 23 Rippenpaaren, die fast bis ans Becken heranreichen und bei dem Tiere, welches den grössten Teil seines Lebens an Baumzweigen hängend zubringt, gewissermassen einen Hängekorb bilden, in welchem die Eingeweide, vor allem auch die der Bauchhöhle, ruhen. Bei demselben Tier, wie auch beim Schnabeltier, finden wir, wenn auch rudimentäre Halsrippen, die beim Menschen, wie bekannt, hier und da als Atavismus beobachtet werden.

Ebenso schwankend ist die Form des Brustkorbes infolge der Anordnung und Länge der Rippen und der Beziehungen derselben zum Brustbein. Die enormen Grössenunterschiede der Säugetiere bedingen dabei schon mannigfachen Wechsel. Die dicht zusammenliegenden Organe kleiner beweglicher Säugetiere sind relativ weniger geschützt, aber auch weniger belastet durch knöchernen Rippeneinschluss. Das Skelett der Dickhäuter dagegen, des Elefanten z. B., bedarf ausreichender Festigung, so dass 19—21 Rippenpaare gezählt werden. Dabei ist jedoch, um allzu grosse Belastung und Ungelenkigkeit zu vermeiden, die Zahl der falschen Rippen, die nur am Rücken eine schützende Halbrinne bilden, eine verhältnismässig grosse (13—15) und die grossen Angriffsflächen der Bauchhöhle sind dafür durch die massive Beschaffenheit der Hautdecke geschützt.

Die Thoraxform ist auch nach dem Gesichtspunkt eine andere, je nachdem es sich nur um laufende Tiere oder um solche handelt, welche bei ihrer Lebensweise auf Graben, Fliegen, Klettern und Greifen angewiesen sind. Dementsprechend ist der Schultergürtel anders eingerichtet, indem bei den letzteren, wie beim Menschen, ein Schlüsselbein vorhanden ist, welches den ersteren im grossen und ganzen fehlt oder nur andeutungsweise angelegt ist. Auch die Thoraxform, von Wiedersheim als primitive und sekundäre unterschieden, wechselt dementsprechend. Der primitive Typus mit langgestreckter, dorsoventral tiefer Thoraxform findet sich bei den meisten laufenden Tieren, auch noch bei den niedrigsten Affen. Der zweite Typus dagegen findet sich bei den höher stehenden, menschenähnlichen Affen und beim Menschen selbst und zeigt eine Zunahme im transversalen Durchmesser. Das ist nicht nur durch den vermehrten Gebrauch der vorderen Extremitäten, sondern auch durch den aufrechten Gang bedingt, und bei den dem Menschen ferner stehenden Säugetieren zeigen auch diejenigen Anklänge zu dieser Form, welche sich öfters bei ihren Lebensgewohnheiten in aufrechter Körperhaltung bewegen, z. B. das Eichhörnchen, die Fledermaus, das Flatterhörnchen. Ja, selbst die Giraffe, bei welcher ein auffallender Hochstand der vorderen Extremitäten und nach hinten abschüssiger Verlauf der Rumpfwirbelsäule zu erkennen ist, hat einen dem menschlichen Thorax näher kommenden, mehr rundlichen Thoraxbau mit nur 12 Rippenpaaren. Das ihm am nächsten stehende Okapi (Okapia) dagegen, welches keinen Hochstand der vorderen Extremitäten aufweist, hat bei 14 Rippenpaaren einen ausgesprochen primären, nach hinten sich wieder verjüngenden Thoraxtyp, und es fehlt die Zusammendrängung der letzten Rippenpaare mit engen Interkostalräumen, wie wir es bei der Giraffe haben. Auch das Brustbein, welches bei der letzteren fast senkrecht gestellt ist, hat beim Okapi viel schrägeren Verlauf.



Dabei zeigen gerade die ersten Rippen in der Säugetierreihe die mannigfachsten Formen. Während sie z. B. bei den Huftieren fast gestreckt verlaufende, einen verhältnismässig engen Spalt freilassende Strebepfeiler zum Brustbein sind, sehen wir bei den Affen den ausgesprochen rundlichen ersten Rippenring, der z. B. beim Schimpansen ganz an das menschliche Skelett erinnert.

Jedenfalls sind, wie schon gesagt, gerade die Bezirke der ersten Rippe, wie der Thorax überhaupt, noch in jüngerer phylogenetischer Umbildung begriffen, und wir wissen noch nicht, ob weitere Rückbildungen im Gange sind. Daher ist es verständlich, wenn an sowieso in Entwicklungshemmung begriffenen Stellen des menschlichen Körpers sich Konstitutionsanomalien besonders leicht vererben.

Wenn wir als Habitus phthisicus nun besonders die Form konstitutioneller oder erworbener Gestaltung ansprechen, bei welcher Anomalien in der oberen Thoraxapertur dominieren, so ist eine zweite Form, der Habitus asthenicus oder paralyticus, nach Ansicht mancher Autoren davon zu trennen. Es fragt sich deshalb, wie weit die beiden Thoraxformen zusammenfallen. Dass gerade die Hochaufgeschossenen und Engbrüstigen zu Phthise neigen, lässt sich nicht bestreiten. Sie neigen aber auch zu anderen Erkrankungen, z. B. zum Magengeschwür, zu Magenerweiterung, zu Chlorose usw. Soweit sie unter die Gruppe des Habitus asthenicus fallen, brauchen sie auch, wie noch ausgeführt werden soll, nicht zu primärer Spitzenphthise zu neigen, sondern können ihre Phthise anders lokalisieren. Ist dagegen mit dem Habitus asthenicus, was vielfach der Fall ist, die Aperturstenose oder -anomalie verbunden, neigen sie besonders zur Spitzenphthise. Es käme also darauf hinaus, dass man als Habitus phthisicus die mit Aperturstenose einhergehenden Thoraxformen bezeichnet, die, wie wir wissen, durchaus nicht nur beim Habitus asthenicus, sondern bei sonst auch im grossen wohlgeformten Thoraxformen beobachtet wird.

Ich wäre sogar fast geneigt, den menschlichen Thorax überhaupt als einem Habitus phthisicus entsprechend anzusehen auf Grund des zu einem fast starren Ring umgebauten ersten Rippenpaares zusammen mit dem aufrechten Gang und dem veränderten Verlauf der Wirbelsäule bei demselben, und eine ganz nahestehende Form ist die des Thorax der höheren Affen. Dem entspricht auch die Erfahrung, dass weitaus der grösste Teil aller Menschen eine phthisische Spitzenerkrankung einmal im Leben durchgemacht hat, wenigstens wenn man von jugendlichen Personen bis zum Pubertätsalter absieht, wo bekanntlich noch andere Verhältnisse an der Thoraxapertur herrschen. Dadurch wird die Tatsache nicht berührt, dass die Hauptinfektionen im Kindesalter erfolgen: nur die ebenso auffallend häufige Lokalisation in der Spitze nach dem Pubertätsalter soll betont werden. Soweit ich mich vorläufig unterrichten konnte, sind bei manchen niederen Affen die ersten Rippen noch nicht zu einem geschlossenen Ring vereinigt, sondern bilden nur eine Halbrinne. Es ist anzunehmen, dass diese für eine Spitzenphthise ungleich weniger disponiert sein werden. Es würde daher der Thorax, welcher mit Aperturanomalien im Hart'schen Sinne einhergeht, nur eine besonders krasse Form des Habitus phthisicus darstellen.



Beim Habitus asthenicus haben wir nun bekanntlich den aufgeschossenen, hochgewachsenen, langhalsigen Menschentyp mit steil abfallendem Rippenverlauf, mit fast spitzwinkliger Abknickung der untersten Rippenknorpel, mit spitzem epigastrischen Winkel, mit engem ersten Rippenring, mit abstehenden Schulterblättern und hängenden Schlüsselbeinen[1]). Bei der ausserordentlichen Länge, die der Thorax infolge des steilen Rippenverlaufes erreicht, zeigt das Zwerchfell, welches lang ausgezogen ist, oft enorme Kuppelbildungen, ist aber im ganzen dünn ausgezogen und hat daher sehr enge, aber sehr lange, komplementäre Räume. Man muss so einem Zwerchfell grosse Exkursionen zumuten können und hat den Eindruck, als wenn an Stelle der sicher bestehenden schlechten Ventilationsmöglichkeit im Bereiche der oberen Brustabschnitte kompensatorisch für ausgiebigere Verschieblichkeit nach unten gesorgt sei, zumal die grossen komplementären Räume weitgehenden Spielraum für die Entfaltung der Lungen nach unten gestatten (Abb. 1).

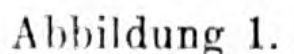
Die Lungen bei solchem asthenischen Habitus zeigen, seiner Form entsprechend, ebenfalls lang ausgezogene Form (Abb. 1). Vom Hilus ab gerechnet erscheint die untere Hälfte der Lunge verhältnismässig sehr viel grösser als der Spitzenabschnitt. Eine Enge des Brustkorbs im Bereiche der obersten Rippen ist unverkennbar und die Lungenspitzen bilden einen abgerundeten, aber im ganzen sehr schlanken Kegel. Man sieht auch bei dieser Brustkorbform eine gewisse Einschnürung durch die 1. Rippe und der das Jugulum überragende Lungenspitzenabschnitt kann beträchtlich hoch sein. Trotzdem scheint bei dem asthenischen Habitus die Spitzenbewegung nicht so ins Gewicht zu fallen wie beim Habitus phthisicus mit der erwähnten Hart'schen Aperturanomalie, weil man für gewöhnlich gleichzeitig eine deutliche Kyphose der obersten Brustwirbelsäule ausgebildet findet, durch welche die Lungenspitzen einen gewissen ergänzenden Spielraum zurückerhalten.

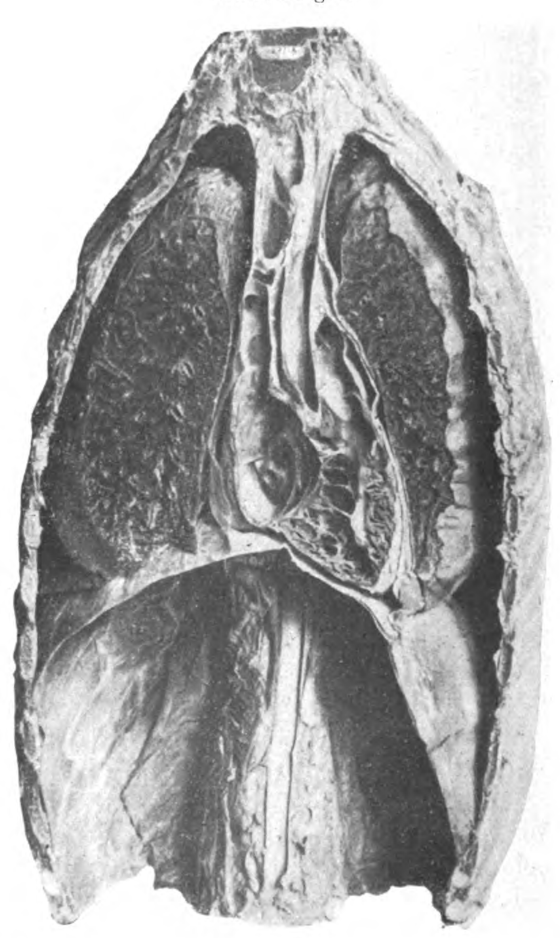
Dagegen macht sich ein anderes Moment bei dieser Konstitution bemerkbar, auf welches neben anderen besonders Kraus mit Recht mit Nachdruck hingewiesen hat. Es ist das die besondere konstitutionelle Beschaffenheit des Herz- und Gefässsystems.

Wir finden bei solchen asthenischen Individuen ein auffallend zentral gelegenes, spitz nach unten hängendes, an langen Gefässen pendelndes Herz, wie es als Tropfenherz am Röntgenschirm zur Beobachtung kommt (Abb. 1). Während bei der gebräuchlichen Herzform die Herzspitze, meistens der rechten Kammer, je nach Zwerchfellstand, nur etwa 1 cm tiefer steht als der rechte Vorhof oder, wenn man die Umrandung der Vena cava inferior als Mass nimmt, sich fast in gleicher Ebene mit diesem Punkte hält, steht die Herzspitze des Tropfenherzens, der sehr viel steileren Zwerchfellkuppe des asthenischen Thorax anliegend, sehr viel tiefer als die vordere Umrandung der Vena cava inferior, und es können Werte von 3—5 cm und mehr erreicht werden. Die Ventrikel sind schlank und

1) Der Thorax solcher Individuen erscheint ungewöhnlich gross. Das bedingt jedoch nur der steile Rippenverlauf. Die Brustwirbelsäule kann dagegen im Verhältnis zur Lendenwirbelsäule eher als klein zu bezeichnen sein.

spitz. Der linke Ventrikel liegt bei dem nur schwach gewundenen Verlauf der Kammerausflussbahnen auffällig breit nach vorn, so dass er sich viel mehr an der vorderen Schaufläche des Herzens beteiligt, als das sonst der Fall ist und wodurch sich vielleicht die bei solchen Individuen zu beobachtenden auffälligen Pulsationen in der Gegend des Herzspitzenstosses mit erklären. Die Ausflussbahnen der Ventrikel laufen in schlanker Kurve ohne die sonst deutliche konkave Krümmung der Pulmonalis nach


Abbildung 1.



Sekt.-Nr. S. 5. Habitus asthenicus bei einem 20jährigen, 1,72 m grossen Manne. Tropfenherz. Steilstieg der grossen Herzschlagadern. Linksseitige Subklaviadruckfurche an der Lungenspitze. Enge Aorta. Frische fibrinös-exsudative Pleuritis der linken Lunge mit Abdrängung der linken Zwerchfellseite. Grosse Zwerchfellkuppeln. (Ausgesprochene Enteroptose der Baucheingeweide.)

links, der Aorta nach rechts, in die lang ausgezogenen und verhältnismässig engen, grossen Arterien hinein. Aorta und Pulmonalis steigen auffallend steil an und verlaufen mehr parallel neben einander in ihren aufsteigenden Stämmen, als dass sie sich kreuzen. Der Arkus wendet sich infolgedessen sehr kurz gebogen nach hinten, entgegen dem mehr schräg gestellten Verlauf mit mehr allmählicher Krümmung beim normalen

Herzen, so dass die Kurve, welche das Blut im Aortenbogen beschreibt, eine ausserordentlich steile, enge Schleife darstellt. Dasselbe gilt für die Pulmonalis, deren Hauptstamm im langen, steilen und wenig nach hinten geneigten Verlauf sehr scharfe Kurven in die Hauptverzweigungen der linken und besonders der rechten Bronchialarterie zu überwinden hat. An den Aortenbogen, fast in gestrecktem Verlauf der aufsteigenden Aorta anschliessend, steigt linkerseits in langgezogener Bahn die Arteria subclavia in die Höhe, welche, wie vielfach zu beobachten, sich förmlich in die Kuppe der linken Lungenspitze hineinzieht und an der medialen Seite derselben und vorn vor der höchsten Erhebung der Lungenspitze bis fast an die 1. Rippe heran eine Furche (Abb. 1) in der Lunge bildet, welche die Schmorl'sche 1. Rippenfurche rechtwinklig kreuzt bzw. kreuzen würde. Da rechterseits die Subklavia höher und erst aus der Arteria anonyma abzweigt, pflegt hier die Druckfurche zu fehlen.

Diese linksseitige Druckfurche bedingt in einer gewissen Anzahl von Fällen eine gleichartige Raumbeschränkung für die Entfaltung der linken Spitze, wie sie die Aperturstenose an anderer Stelle verursacht, und man kann in günstigen Fällen phthisische Herde in ihrer Nachbarschaft, unter Umständen auch die Kombination von Druckwirkung der Schmorl'schen- und der Subklaviafurche in Gestalt bezüglich lokalisierter Spitzenherde erkennen. Die Vorbedingung für Ausbildung der Furche scheint mir aber fast stets die konstitutionelle Körperform des Habitus asthenicus und Steilstieg der Gefässe, wie er beim Tropfenherzen sich findet, zu sein.

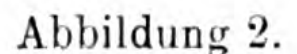
Wie Hart es für die Aperturstenose geltend macht, gilt es auch hier, dass der Beweis der schädigenden Wirkung der Furche in bezug auf die Lokalisation der Spitzenphthise nur selten zu demonstrieren ist, da in der Mehrzahl der Fälle der Beginn solcher Affektion nicht zur Beobachtung kommt und bei vorgeschritteneren Fällen von Lungenspitzenphthise die schon zu weitgehende Ausbreitung derselben und Schwartenbildung die erste Anlage des Krankheitsherdes nicht mehr erkennen lassen.

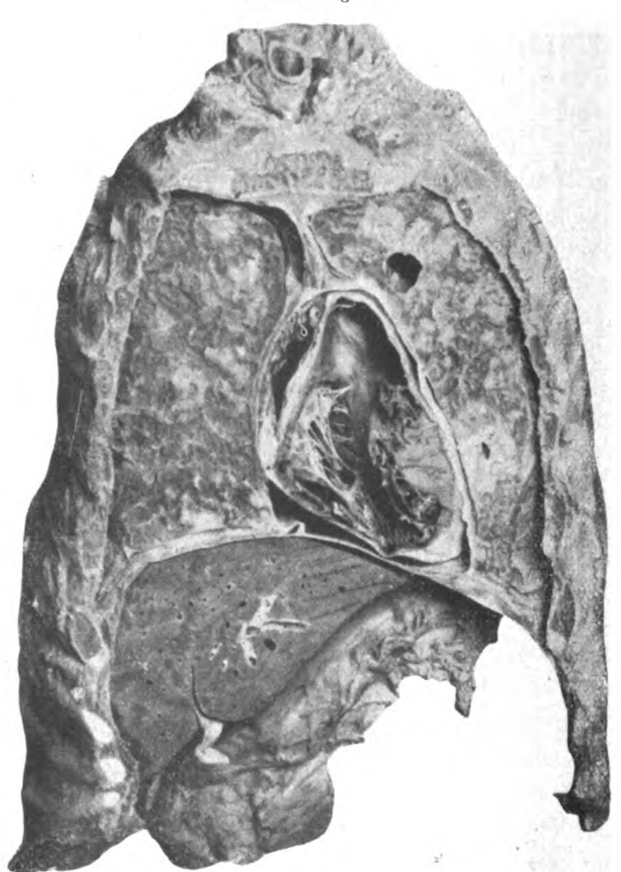
Dass aber auch andere Abschnitte des Herzgefässsystems gegebenenfalls für die Lokalisation phthisischer Herde bedingend sein können, lässt sich des öfteren beobachten. So sieht man, allerdings meistens in primär schon anderweitig erkrankten phthisischen Lungen nicht gar so selten im Oberlappen der linken Lunge an der Stelle, welche der Arteria pulmonalis aufliegt, mehr umschriebene, oft recht auffallend isolierte, phthisische Herdbildungen (Abb. 2). Das kommt jedoch nur dann zur Geltung, wenn wir es aus irgend einem Grunde mit hypertrophischen Prozessen des rechten Ventrikels und Erweiterung der Pulmonalarterie zu tun haben. Die Herde liegen dann ausserdem meist in der Verbindungslinie zwischen 1. Rippe und Arteria pulmonalis, also in doppelt eingeengtem Bezirk. Da Hypertrophie des rechten Herzens und Erweiterung der Lungenarterie Vorbedingung für das Auftreten dieser lokalisierten Herde zu sein scheinen, ist es verständlich, dass wir besonders bei adhäsiver Pleuritis dieses Faktum beobachten können.

Zur Erläuterung des Vorstehenden diene ein für die Praxis wichtiger Fall:



Bei einem schon seit Jahren mit rechtsseitigem Pneumothorax behandelten 35jährigen Manne erfolgte ziemlich plötzlich Tod durch Lungenblutung. Die Obduktion ergab: Rechtsseitigen Pneumothorax mit über faustgrosser, aber gereinigter und gut abgekapselter Kaverne des rechten Oberlappens. Die rechte Lunge im ganzen gut kollabiert; nur von den seitlichen Abschnitten der Mitte des Oberlappens zog eine dicke strangförmige Verwachsung zur Pleura costalis gegen die 4. Rippe. Die Adhäsion lag an der Lunge etwa im Bereiche der Basis der grossen Kaverne. Hier war der Kollaps vielleicht nicht vollständig eingetreten. Die Kaverne war weitgehend mit


Abbildung 2.



A. P., Bukarest, K. 40. Fall von ulzeröser, schnell verkäsender Phthise des linken Oberlappens bei einem 24jährigen Manne. Beiderseitige Pleuraadhäsionen, besonders an den hinteren Abschnitten, sowie linkerseits am Zwerchfell. Isolierte Kaverne im Oberlappen, der erweiterten Pulmonalis, anliegend, nach hinten zu mit grosser Lungenspitzenkaverne im Zusammenhang stehend. Käsiger, mehr isolierter Herd des Oberlappens, dem linken Ventrikel am Herzbuckel anliegend.

flüssigem und bröckligem Schleim ausgefüllt. In der übrigen rechten Lunge verhältnismässig nur kleine, azinös-nodöse, anscheinend frischere vereinzelte Herde. Die untere Hälfte der Lunge und des Pleuraraumes war mit frischeren fibrinösen Membranen ausgekleidet. Auf der Pleura zeigten sich miliare und grössere verkäste Knötchen. Die linke Lunge, welche bei Retraktion der rechten weit nach links über das Herz gelagert war, hatte in der Spitze einen kleinen schiefrigen Narbenherd. In der übrigen Lunge in Ober- und Unterlappen diffus verstreute, azinös-nodöse, nicht

sehr zahlreiche, frischere Herde entsprechend denen in der rechten Lunge. Die Herdchen, von Stecknadelkopf- bis Linsengrösse, sassen vorwiegend im Unterlappen, weniger und ganz vereinzelt im Oberlappen. Im ganzen war die geblähte Lunge daher noch sehr gut lufthaltig. Dagegen fand sich ausserdem noch oberhalb des Hilus, etwa an der Basis der Lingula des Oberlappens, eine apfelgrosse Kaverne, innerhalb welcher es aus einem Aneurysma eines Lungenarterienastes nicht weit vom Hilus zu einer schweren Blutung gekommen war. Dieser Lungenabschnitt muss, soweit es sich nach Herausnahme der Lunge aus der Leiche nachträglich beurteilen liess, der stark erweiterten Pulmonalarterie angelegen haben. Die Pulmonalis hatte aufgeschnitten eine Weite von 7 cm. Der rechte Ventrikel des Herzens war stark hypertrophisch, die Wandmuskulatur 7 mm messend, Veränderungen, die wohl hauptsächlich auf den artefiziellen Pneumothorax zurückzuführen sein müssen. Wenn es sich auch nicht sicher beweisen lässt, so ist doch die Annahme nicht ungerechtfertigt, dass die Entstehung dieses zum Tode führenden Lungenherdes der linken Lunge mit der Einwirkung der Arteria pulmonalis auf diesen Lungenabschnitt in Zusammenhang zu bringen ist und dass die verhältnismässig unbedeutenden frischeren kleinen Herdchen ebenfalls von diesem umschriebenen Herd aus dem Druckbereich der Pulmonalis durch Aussaat ihren Ursprung genommen haben.

Vielleicht kann klinische Beobachtung von Fällen mit artefiziellem Pneumothorax über diese Zusammenhänge künftig noch weiteren Aufschluss geben.

Noch eine andere Stelle in den Lungen ist für die besondere Lokalisation phthisischer Prozesse charakteristisch, und das ist der Teil des linken Oberlappens, welcher (wiederum bei weitgehender Pleuraadhäsion der Lunge) dem linken Ventrikel und hier speziell der Gegend des Herzbuckels angelagert ist (Abb. 2). Auch hier sehen wir umschriebene grössere phthisische Herdbildungen, wenn auch kaum als primäre Einzelherde, sich ausbilden. Es scheint mir der Schluss nicht unberechtigt, dass für die letzteren beiden Arten von Lungenherden die Entstehung auf mechanischer Grundlage, einerseits durch den Druck der pulsierenden erweiterten Pulmonalis, andererseits durch die Erschütterungen des Herzbuckelstosses bei an der Pleura fixierten Lungen angenommen werden kann. Entsprechende Herdbildungen an der rechten Lungenseite im Bereiche des rechten Vorhofes sind mir aus verständlichen Gründen jedenfalls nicht aufgefallen. Aehnliche Folgewirkungen bei Aneurysmadruck sind übrigens schon in der Literatur erwähnt.

Wenn somit beim Habitus phthisicus die Aperturstenose, beim Habitus asthenicus konstitutionelle Besonderheiten des Herz- und Gefässsystems mechanisch die Lokalisation phthisischer Prozesse beeinflussen können, besteht doch die Trennung bzw. ein gewisses Auseinanderhalten dieser Thoraxformen gemäss Hart zu Recht. So weitgehende Aehnlichkeiten beim ersten äusserlichen Anblick zwischen beiden bestehen mögen, oder richtiger gesagt, wenn auch Habitus phthisicus und Habitus asthenicus oft vergesellschaftet sind, so scheint mir doch der Thorax asthenicus nicht ohne weiteres zu der typischen Lungenspitzenphthise zu disponieren. Zwar neigen auch die asthenischen Individuen, allein schon infolge allgemeiner Minderwertigkeit, zur Annahme phthisischer Infektionen, aber die Lokalisation des ersten Herdes braucht durchaus nicht, wie schon gesagt, trotz der Engbrüstigkeit an die Spitze gebunden zu sein. Was wir viel häufiger bei ihnen finden, ist die phthisische Pleuritis,



die Erkrankung der serösen Häute überhaupt und vielleicht auch die der Drüsen. Jedem Kliniker ist es ja auch bekannt, wie gerade bei der primär auftretenden Pleuritis der Engbrüstigen oft mit allen Methoden klinischer Diagnostik keine sicheren Veränderungen der Lungen nachzuweisen sind, wie man wohl Verschattungen im Bronchialgebiet und hier und da verstreut in der Lunge längs der Bronchien erkennen kann, aber selten ausgesprochene Lungenspitzenherde findet. Das gilt natürlich nur bei solchen, wo die isolierte Pleuritis zum ersten Mal sich einstellt. Dasselbe kann man anatomisch beobachten: typischer Habitus asthenicus, isolierte Pleuritis, vielleicht ein Kreideherd oder auch frischere Herde in den Bronchialdrüsen und vielleicht auch kleinste Kreideherde an einzelnen Stellen in der Lunge längs der Bronchialverzweigungen. Aber belangreiche Lungenparenchymerkrankungen, wie sie für die fortgeleitete Pleuritis typisch sind, können völlig fehlen. Anatomisch erweist sich diese isolierte Pleuritis, wie auch klinisch bekannt, sehr oft (nicht immer) als phthisischer Natur.

Die Krankheit ist viel häufiger, als man vielleicht anzunehmen geneigt ist. Nach Eichhorst erkrankten unter 27472 Kranken seiner Klinik 790 oder 3 pCt. an primärer Pleuritis, von denen nach klinischer Schätzung (Bacmeister, Eichhorst) mindestens 50 pCt. phthisischer Natur sind. In Wirklichkeit wird die Zahl noch viel grösser sein, da gerade solche primäre Pleuritiden, und besonders die auf tuberkulöser Basis, verhältnismässig gutartig verlaufen können und ohne ärztliche Inanspruchnahme oder durch hausärztliche Behandlung zur ersten Ausheilung gelangen, wobei sie sich natürlich grossen Statistiken entziehen. Nach pathologisch-anatomischen Erfahrungen sind sie ausserordentlich häufig, da man nur wenig Obduktionen erlebt, wo nicht irgendwelche Pleurabefunde an überstandene Pleuritis erinnern.

Auch die Pleuraexsudatuntersuchungen sprechen für Ueberwiegen der phthisischen Aetiologie. Zwar sind die bakteriologischen und kulturellen Nachweise grösstenteils negativ. Nach Eichhorst waren nur 15 pCt., nach A. Aschoff sogar nur 3,5 pCt. bakterienhaltig. Verimpft man aber das Material auf Meerschweinchen, so erzielte z. B. Eichhorst dabei allein 50 pCt. positiv phthisische Resultate und wenn man dann noch die Pleuritis sicca hinzuzieht, würden sich die Zahlen wohl noch um $^1/_5$ höher stellen. Praktisch ist also, wie auch A. Aschoff betont, die idiopathische, primäre Pleuritis in der Regel phthisischer Natur.

Dass aber dabei tatsächlich die Pleura primär, d. h. ohne sonstigen Tuberkuloseherd im Körper, erkranken sollte, ist unwahrscheinlich. Primäre Drüsenphthise scheint fast stets dabei zu sein, aber eigentliche Lungenphthise kann völlig fehlen.

Verfolgt man nun den Krankheitsverlauf solcher Individuen weiter, so ergibt sich nur zu oft, dass sie zunächst scheinbar ausheilen; Lungen- und Zwerchfellatmung scheinen gut zurückzukehren und die Krankheit überwunden zu sein, bis man dann die Erfahrung macht, dass sie eines Tages nun doch an richtiger Lungenphthise erkrankt sind.

Wie die anatomische Untersuchung alsdann ergibt, bestehen im grossen Prozentsatz der Fälle stärkere pleuritische Verwachsungen, als man klinisch anzunehmen geneigt war. Das mit grossen Exkursionen arbeitende, hochgewölbte Zwerchfell der Asthenischen macht anscheinend trotz Verwachsungen mit der Lunge, falls nicht der komplementäre Raum zu weitgehend verklebt ist, noch so ergiebige Exkursionen, dass röntgenologisch eine Täuschung wohl verständlich ist, zumal bei



fehlenden Lungenparenchymveränderungen die Lungen dem Zwerchfell gut folgen.

Wie kommen nun aber diese Individuen zu dieser phthisischen Lungenerkrankung? Ich messe dabei der überstandenen Pleuritis und den durch sie bedingten Adhäsionen weitgehende Bedeutung bei, und meines Erachtens werden Pleuraadhäsionen, zumal wenn sie doppelseitig sind, von klinischer Seite noch längst nicht genügend in ihrer Bedeutung gewürdigt. Wie wir es bei andersartigen Lungenerkrankungen, z. B. bei der genuinen Pneumonie, bei der Grippe und Schluckpneumonie, bei den Gasvergiftungen sehen, betreffen die Todesfälle in verhältnismässig hohem Prozentsatz solche Leute, bei denen Pleuraverwachsungen gleichzeitig gefunden werden konnten. Wie wir immer wieder sehen, beruht letzten Endes das Wirksamwerden von eingedrungenen Krankheitskeimen und das konsekutive Auftreten von krankhaften Prozessen auf mangelnder Blut- und noch mehr auf mangelnder Lymphzirkulation. Ausreichende genügende Zirkulation besteht aber bei allen auf aktive oder passive Bewegung eingestellten Organen nur dann, wenn sie diese Bewegungen auch tatsächlich in physiologischer Weise ausführen. Dass aber für die Lungen Pleuraverwachsungen, besonders auch solche mit dem Zwerchfell, Beschränkungen in der Ventilationsmöglichkeit bedeuten, liegt auf der Hand, und so kann es nicht Wunder nehmen, wenn die Individuen mit Kümmerform des Thorax, selbst wenn eine eigentliche Aperturstenose nicht besteht, nun allmählich nach dem Erwerben von Pleuraadhäsionen auch die richtige phthisische Erkrankung der Lunge selbst erwerben.

Die Bedeutung solcher Verwachsungen der Pleura für die Lokalisation, Ausbreitung und Grössenverhältnisse phthisischer Herdbildungen, allerdings im speziellen mehr auf die Miliartuberkulose bezogen, hat schon im Jahre 1902 Schmorl hervorgehoben und der Verschlechterung der Blutzufuhr in solchen durch Pleuraverwachsungen mangelhaft ventilierten Lungenabschnitten wesentlichen Einfluss zugeschrieben. Er hat sogar beobachtet, dass bei doppelseitigen, auf die Unterlappen beschränkten Adhäsionen sich in den Unterlappen grössere Eruptionen als in den Oberlappen, bei einseitigen Unterlappenverwachsungen in dem entsprechenden Lungenbezirk die grössten Tuberkel fanden.

Dass Pleuraexsudate und Pleuraadhäsionen nicht im gleichen Sinne, sondern entgegengesetzt wirken, sei nur nebenbei bemerkt. Das Pleuraexsudat wirkt als Heilbestrebung des Körpers durch Ruhigstellung der Lunge im ähnlichen Sinne wie der Pneumothorax; durch Pleuraadhäsionen aber wird keine Ruhigstellung, sondern, abgesehen von anderen schädlichen Folgen, eher eine Lungenzerrung bewirkt. Lehrreiche Beispiele dafür gibt ebenfalls Schmorl und neuerdings auch Hedinger.

Die Lokalisation der hauptsächlichsten und ältesten phthisischen Herde braucht aber dann bei ihnen nicht in der Lungenspitze zu sitzen. Ebenso oft findet man da vom Hilus ausgehende Phthisen oder solche vom Unterlappen aus. Es wird naturgemäss immer nur eine kleine Anzahl von Fällen sein, bei denen man einigermassen sichere Rückschlüsse machen kann. Aber schon der Pleurabefund hat etwas Typisches. Während bei der Spitzenphthise bei phthisischem Habitus die Spitzenadhäsionen, die Pleuraspitzenschwarten und eine Abnahme der Adhäsionsstärke nach unten die Regel sind (wenn nicht zu komplizierte Fälle vor-



liegen), sind die Adhäsionen der primären Pleuritis in den unteren Abschnitten und am Zwerchfell die hervortretenden und die Spitzen können relativ frei sein.

Dass die Pleura bei den Asthenischen vielfach, aus Gründen, die noch erörtert werden sollen, ein besonders schwacher Punkt ist, das kann man anatomisch häufig daran beobachten, dass es gerade an der Pleura nicht nur zu isolierter, serös-fibrinöser Erkrankung ohne Beteiligung der Lungen und zu Obliterationen einer oder beider Brustfellräume kommt, sondern dass wir auch isolierte, schnell verkäsende, exsudative phthisische Pleuritis ohne primäre Lungenherde und erst im Anschluss an diese Pleuritis Uebergreifen des Prozesses auf die Lunge beobachten können.

Fragt man sich nun, welche Bedingungen für das Entstehen gerade pleuritischer Erkrankungen bei den engbrüstigen asthenischen Personen massgebend sind, so möchte ich das hypoplastische Herzgefässsystem, wie es von Kraus so treffend herausgearbeitet ist, im Verein mit der konstitutionell minderwertigen, asthenischen Körperform dafür verantwortlich machen. Trotz der von Kaufmann erhobenen Einwände lässt es sich nicht aus der Welt schaffen, dass die asthenischen, relativ hochwüchsigen Menschen mit dem sogenannten Tropfenherzen ein langgezogenes, enges und in sehr scharfen Kurven sich verzweigendes Gefässsystem besitzen. Dasselbe zeigt allerdings grosse Elastizität und scheint dem Spiel der Gefässnerven besonders unterworfen. Die Korrelationen zwischen Gehirn und Splanchnikusgebiet sind besonders auffällig bei ihnen; die Leistungsfähigkeit bei Anstrengung ist wohl nicht nur auf Grund der Muskelschwäche, sondern auch auf Grund des schwachen Gefässsystems nur eine mangelhafte. Die für den aufrechten Gang des Menschen typische Verbreiterung des Brustkorbes und die Anpassung der Brustorgane und des Zwerchfells an diese Thoraxformen fehlen und bedingen ungünstige Zirkulationsverhältnisse. Der steile Rippenverlauf nach abwärts, das spitzwinklige Abbiegen der Interkostalarterien, die schon erwähnte steile Kurve der Aorta im Arkus und die der Pulmonalarterien, die langgezogenen Hohladern, die weniger ergiebigen Rippenexkursionen müssen eine Verschlechterung der Blut- und Lymphgefässzirkulation, besonders auch im pleuralen Gebiete, nach sich ziehen, so dass es wohl verständlich wird, wenn Infektionen hier zur Wirksamkeit gelangen.

Dass bei diesen Asthenischen gleichzeitig Anämie, Chlorose und öfters wohl auch mangelhafte blutbildende Tätigkeit des Knochenmarks bestehen, ist klinisch längst bekannt und im Zusammenhang damit verdient erwähnt zu werden, dass ausser der Phthise der Lymphdrüsen und serösen Häute auch Knochenphthise nicht so selten ist. Wie mir scheint, ist, wie ich schon erwähnte, wenn keine ausgesprochene Aperturstenose gleichzeitig vertreten ist, die Ventilationsmöglichkeit der Lunge selbst zunächst noch eine relativ genügende, da die ergiebigen Exkursionen des Zwerchfells nach animalischem Typus die ungenügenden Rippenexkursionen kompensieren. Es scheint daher die Pleura costalis zuerst zu erkranken und sekundär die Pleura pulmonalis. Bei frischen Fällen kann man somit schon ausgedehnte Beläge der kostalen Pleura sowie



der Pleura des Zwerchfells bei sehr viel geringerer Beteiligung der Pleura der Lungen feststellen.

Noch ein Punkt ist hier vielleicht mit heranzuziehen. Während im allgemeinen gerade bei diesen asthenischen Körperformen die Rippenknorpel von jugendlich weicher Konsistenz und einschliesslich des 1. Rippenknorpels meist leicht schneidbar sind, findet man doch hie und da, und zwar besonders bei solchen, die ausgedehnte Rippenfellverwachsungen haben, auffällige periostale Kalkablagerungen in den Rippenknorpeln, und zwar weniger an den obersten Rippen, bei welchen schon wegen früheren Wachstumsabschlusses die Verkalkungen häufiger beobachtet werden als wie gerade an den tiefer gelegenen des Rippenbogens. Die Verkalkungen sitzen dann an ganz typischen Stellen und zwar hauptsächlich von der 5. Rippe abwärts an den Biegungsstellen der Rippenknorpel und dort, wo die aneinandergelagerten tieferen Knorpel in ihrem Verlauf zum Brustbein sich zuerst berühren, weiterhin in den Knorpelabschnitten, welche den Rippenenden benachbart sind und hier wieder besonders an der unteren Konvexität des Knorpelrandes. Es sind also die Abschnitte bevorzugt, welche bei der Atmung den stärksten Biegungen ausgesetzt sind. Das deutet m. E. darauf hin, dass infolge der ungünstigen Thoraxform an den Rippenknorpeln langdauernde, zerrende Reize zur besseren Atemmechanik ausgeübt worden sind, die zu den schalenförmigen Kalkinkrustationen der Rippenknorpel schon bei jugendlichen Individuen führen können.

So glaube ich, dass nicht nur für die Spitzenphthise die konstitutionelle Disposition eine wesentliche Bedeutung hat, sondern ebenso, im Habitus asthenicus vertreten, für die primäre Pleuritis und dass dafür nicht nur die kümmernde Form des Thoraxskelettes, sondern ausserdem das von Kraus besonders scharf umschriebene hypoplastische Tropfenherz mit seinem hypoplastischen Gefässsystem in all seinen Folgeerscheinungen verantwortlich zu machen ist.

Literaturverzeichnis.

Aschoff, A., Zur Aetiologie der serösen Pleuritis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 29. — Bacmeister, A., Die Entstehung der menschlichen Lungenphthise. Berlin 1914. Springer. — Bauer, Julius, Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1917. Springer. — Bronn, G. H., Klassen und Ordnungen des Tierreichs. 6. Bd. 5. Abt. Leipzig 1900. — Deist, H., Obliteratio pleurae. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1920. Bd. 134. H. 1/2. — Deusch, Konstitution und Kriegstuberkulose. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. 1920. Bd. 6. — Hedinger, E., Zur Lehre des Wirkungsmechanismus des künstlichen Pneumothorax. Ebenda. — Ichook, G., Die muskelmechanischen Momente bei der konstitutionellen Disposition zur Lungentuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1920. Nr. 45. — Kaufmann, L., Zur Frage der Aorta angusta. Veröffentl. a. d. Geb. d. Kriegs- u. Konstitutionspath. 1919. Bd. 1. H. 2. — Koch, W., Lungenspitzenfurche u. Tropfenherz. Zentralbl. f. Herz- u. Gefässkrankh. 1919. 11. Jahrg. H. 5. — Kraus, F., Ueber konstitutionelle Schwäche des Herzens. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 37. — Derselbe, Konstitutionelle Herzschwäche. Med. Klinik. 1905. Nr. 50. — Derselbe, Ueber konstitutionelle Schwäche des Herzens. v. Leuthold-Gedenkschr. Bd. 1. — Derselbe, Körpermass



und Körperproportion im Zusammenhang mit Entwicklung, Wachstum und Funktion als Gegenstand der Konstitutionslehre. Die militärärztl. Sachverständigentätigkeit. 2. Teil. (Zentralkomitee f. d. militärärztl. Fortbildungswes. in Preussen.) Jena 1917. Fischer. -- Martius, Habitus und Diathese in ihren Beziehungen zur Dienstbeschädigungsfrage. Dienstbeschädigung und Rentenversorgung. (Zentralkomitee f. d. ärztl. Fortbildungswesen in Preussen.) Jena 1919. Fischer. — Mayer, A., Klinische und anatomische Untersuchungen über die Grösse des Herzens der Tuberkulösen. Berliner klin. Wochenschr. 1920. Nr. 50. — Schmorl, G., Zur Frage der Genese der Lungentuberkulose. Münchener med. Wochenschr. 1902. Nr. 33/34. — Schultz, W., Ueber erbliche Tuberkulosedisposition. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. 1920. Bd. 6. — Wiedersheim, R., Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere. Jena 1919. Fischer.



XXIV.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Giessen
(Direktor: Prof. Dr. F. Voit).

Fragen zur Pathologie des menschlichen Oedems.

Von

Privatdozent Dr. **G. Haas.**

In den allerletzten Jahren ist die Pathologie des menschlichen Oedems von verschiedener Seite einer eingehenden Besprechung unterzogen worden. Ich erinnere nur an die kritische Zusammenfassung von Volhard in Mohr-Stähelin's Handbuch und an die Studie Eppinger's „Pathologie und Therapie des menschlichen Oedems". Wenn wir in knappen Worten den Standpunkt beider Forscher wiedergeben wollen, so sieht Volhard auf Grund zahlreicher Experimente früherer Forscher und auf Grund eigener Beobachtungen die primäre Ursache der Oedeme in einer Schädigung der Kapillarendothelien, welche sich in vermehrter Durchlässigkeit und verminderter Resorptionsfähigkeit äussert. Dabei schiebt er den Lymphgefässen bei der Resorptionsarbeit, speziell bei der Aufsaugung von Oedemen, eine grosse Rolle zu. Als Ursache des Missverhältnisses zwischen Zustrom und Abtransport der in den Gewebsräumen sich ansammelnden Flüssigkeit, sieht Volhard einzig und allein die Schädigung der Funktion der Kapillarendothelien an, während er eine Störung in den Geweben selbst ablehnt. So sagt er „solange die Zellen das Wasser und Salz in sich aufnehmen, spechen wir nicht von Oedem, und wenn es ausserhalb der Zellen liegen bleibt, so sind die Gewebe sicherlich daran unschuldig, dass das Wasser nicht wenigstens aus ihren Maschen durch Aufsaugung verschwindet". Auch auf die qualitative Zusammensetzung der Oedemflüssigkeit legt Volhard keinen besonderen Nachdruck. Gewiss spielen Wasser und Salz als Hilfsfaktoren eine gewisse Rolle, das ausschlaggebende Moment für das Zustandekommen des Oedems bleibt jedoch die Schädigung der Gefässwand und das Betroffensein ihrer vitalen Funktion. „Die vitale Leistung der Kapillarendothelien bestimmen die Transsudation und Rückresorption, nicht etwa mechanisch-physikalische Gesetze".

Ebenso wie Volhard steht auch Eppinger in der Frage der Oedembildung, wenn auch nur zum Teil, auf dem zuerst von Cohnheim vertretenen Standpunkt der Durchlässigkeit der Gefässwandungen. E.'s weitere detaillierte Anschauung gebe ich am besten kurz mit einigen seiner eigenen Worte wieder. So sagt er: „es kommt uns nicht auf die Quantität, sondern auf die Qualität des Transsudates an. Auch ich sehe, ganz wie Cohnheim, das Krankhafte in einer Durchlässigkeit der Ge-



fässwandungen doch mit dem Unterschiede, dass ich annehme, die normale Wandung lässt nur wenig oder gar kein Eiweiss durch, während sie unter pathologischen Verhältnissen das Blutplasma durchsickern lässt." „Unter pathologischen Verhältnissen werden die Kapillarwandugen in qualitativer Weise durchlässig". „Das in den Gewebsmaschen abgelagerte Eiweiss hat kraft seiner grossen molekularen Zusammensetzung die Fähigkeit zu quellen. In ähnlicher Weise wie bei entzündlichen Vorgängen, nach meiner Meinung ebenfalls wegen des Austritts von Eiweiss Kochsalz festgehalten wird — denken wir hier vor allem an die Salzspeicherung pneumonisch affizierter Lungenabschnitte und an die plötzliche Anschwemmung der Kloride mit dem Aufhören der Exsudation — ebenso stelle ich mir den Einfluss des Durchtretens von echten Eiweisssubstanzen in die intrazellulären Räume vor".

Wir sehen also, während Volhard im Sinne Cohnheim's das Zustandekommen der Oedeme einzig und allein in einer Funktionsschädigung der Kapillarendothelien sieht, geht Eppinger einen Schritt weiter und unterscheidet scharf zwischen physiologisch und pathologisch verändertem Transsudat. Nicht die vermehrte Transsudation des Gewebswassers führt seiner Ansicht nach zur Oedembildung, sondern das in seiner Zusammensetzung pathologisch veränderte, durch einen mehr oder minder hohen Eiweissgehalt ausgezeichnete Filtrat ist es, was die Entstehung der Oedeme bedingt. Das in den Gewebsmaschen deponierte Eiweiss hält durch Quellung Salze und Wasser gebunden, und stellt damit ein wesentliches Hindernis für die Rückresorption dar. Er macht also für die verzögerte Resorption nicht nur die geschädigte Funktion der Kapillarendothelien, sondern in erster Linie die physikalische Eigenschaft des Eiweisses, dessen Quellungsfähigkeit, dafür verantwortlich, dass der normale Abfluss des Gewebswassers behindert ist. Und ferner hält er an der Pathologie des Oedems auch die Gewebszellen nicht für unbeteiligt, insofern als es von deren Zustand abhängt, in welchem Umfang das ihnen vorgelagerte Eiweiss abgebaut wird, bezw. Wasser und Salz in Freiheit gesetzt werden.

Eppinger hat sich natürlich bemüht, die Richtigkeit seiner sehr einleuchtenden Theorien experimentell zu beweisen. Der direkte Weg der Beweisführung, nämlich zu zeigen, dass die normale Gewebsflüssigkeit eiweissfrei oder viel ärmer an Albumen als Oedemflüssigkeit ist, war leider nicht gangbar, da es nicht gelingt, durch Punktion der Haut normale Gewebsflüssigkeit zu erhalten. Immerhin sieht Eppinger eine wesentliche Stütze seiner Theorie darin, dass die normale Ausscheidungskurve nach subkutaner Kochsalzinfusion mächtig gehemmt wird, wenn zur Salzlösung Eiweiss hinzugefügt wird.

Fussend auf der Anschauung Eppinger's ging ich von folgender Ueberlegung aus:

Wenn es richtig ist, dass für die Oedembildung der Eiweissgehalt des Transsudats massgebend ist, so muss

1. die Grösse des Oedems ungefähr parallel gehen seinem Eiweissgehalt; es müsste der Satz gelten: je grösser das Oedem, desto grösser sein prozentualer Eiweissgehalt.



2. Muss mit der Grösse der Oedemflüssigkeit deren spezifisches Gewicht ansteigen; und ebenso das Gewicht der Trockenrückstände, es müsste also, es merkwürdig es im ersten Augenblick auch klingen mag, die Oedemflüssigkeit mit zunehmender Grösse des Oedems prozentual wasserärmer werden.

Des weiteren interessierte mich 3. die Frage, ob es vielleicht gelingt, aus dem Eiweissgehalt des Transsudates prognostische Schlüsse zu ziehen bezüglich seiner Resorptionsfähigkeit. Mit Rücksicht auf die Resorption ist ja klinisch hinreichend der schwankende Charakter der Oedeme bekannt; gewisse Formen von Oedem sprechen (z. B. bei Oedemkrankheit) bereits auf 1—2tägige Bettruhe an, andere gehen erst auf Diuretika zurück, andere wieder verhalten sich sowohl gegen Harnstoff wie Diuretika der Purinreihe vollkommen refraktär, ohne dass dafür in gewissen Fällen eine Herabminderung der Herzkraft oder Nierenfunktion verantwortlich gemacht werden kann. Sollte an diesem verschiedenen Verhalten der Oedeme im Sinne der Eppinger'schen Anschauung der Gehalt an Eiweiss schuld sein, das in Gewebsmaschen abgeschieden wurde?

Zur Klärung dieser Fragen wurde bei den verschiedensten Patienten, die Oedeme aufwiesen, die Haut an den Unteruchenkeln, bezw. an Fussrücken punktiert. Verwendung für die Analyse fand nur solche Oedemflüssigkeit, die absolut frei von Blut war; andernfalls könnte mit Recht der Einwand gemacht werden, dass die event. Erhöhung des Eiweissgehaltes artifiziell bedingt war. Um auch nur sehr gering entwickelte Oedeme zur Untersuchung heranziehen zu können, musste eine Methode der Eiweissbestimmung gewählt werden, die ein Resultat aus wenigen Tropfen ermöglichte. Ich verwandte deshalb die Bang'sche Mikromethode, die, unter den nötigen Kautelen durchgeführt, brauchbare Resultate ergab. Da der Eiweissstickstoffgehalt der Oedemflüssigkeiten stets ganz beträchtlich niederer ist als der des Blutes, in manchen Transsudaten kaum den Gehalt an Rest-N übersteigt, so wurden, um nicht mit zu geringen Eiweissmengen zu arbeiten und dadurch die Fehlerquellen unnötig zu erhöhen, etwa 300—400 mg Oedem verarbeitet. Dazu war natürlich die Beschickung von 2 Saugblättchen erforderlich. Die Berechnung des Eiweisses gestaltete sich derartig, dass durch Doppelbestimmungen der Gesamtstickstoff und durch eine weitere Doppelanalyse der Reststickstoff bestimmt wurden; die Differenz aus beiden Zahlen ergab den gesuchten Fall Eiweissstickstoff. Ausserdem wurden bei jedem zu untersuchenden Fall der Titer N/200 Schwefelsäure und N/200 Thiosulfat neu festgestellt und durch einen blinden Versuch der Gesamtstickstoff des Papiers, der Phosphormolybdänsäuremischung, des Schwefelsäure-Kalium-Kupfersulfatgemisches, der Lauge und des destillierten Wassers eruiert und bei der Berechnung des Analysenergebnisses als Korrektur angeführt. Ausserdem fand bei der Mehrzahl von Oedemen eine Bestimmung des Trockenrückstandes und des NaCl-Gehaltes statt, da es interessant erschien, diese Zahlen mit dem Eiweissgehalt und dem Umfang der Oedeme in Vergleich zu setzen.

Was nun endlich die Konstatierung der Grösse der Oedeme anlangt, so gibt es hierfür leider keine objektive Massmethode, hier kommt lediglich die Beurteilung durch den Augenschein in Betracht.

Im Folgenden sollen nun die untersuchten Fälle mit einigen kurzen klinischen Daten angeführt werden.

1. Pat. Mü., 29. 3. 1919 Oedempunktion. Ges. N 0,300 pCt., Alb. 1,325 pCt., R. N 0,088 pCt., NaCl 0,71 pCt. Hochgradige Oedeme, die weder auf Harnstoff, noch Digipurat, noch Theocin ansprechen. Blutdruck 150. Im Urin: Flockiger Eiweissausfall, Leukozyten und Erythrozyten. Granulierte Zylinder.

Diagnose: Nephropathia gravidarum + Glomerulonephritis.

2. Pat. Sa., 12. 8. 1919 Oedempunktion. Ausserordentlich starke Oedeme des ganzen Körpers von teigiger Konsistenz. Essbach um 8—9 pM. Blutdruck 210. Im Urin zahlreiche rote und weisse Blutkörperchen. Im Blut Indikan negativ. Entwässert auf Harnstoff (40 g pro die) nicht. Ges. N 0,048 pCt., Alb. 0,059 pCt., R. N 0,039 pCt., NaCl 0,63 pCt.

29. 10. Oedempunktion. Ges. N 0,027 pCt., Alb. 0,062 pCt., R. N 0,017 pCt., Trockensubstanz 1,22 pCt. Status unverändert. Oedeme unverändert.

29. 11. Oedempunktion. Ges. N 0,108 pCt., Alb. 0,487 pCt., Trockensubstanz 1,709 pCt., R. N 0,030 pCt., NaCl 0,63 pCt. Oedeme unverändert gross. Status unverändert.

Diagnose: Chronische diffuse Glomerulonephritis mit stark nephrotischem Einschlag.

3. Pat. Eul., 22. 10. 1919 Oedempunktion. Ges. N 0,084 pCt., NaCl 0,65 pCt., Trockensubstanz 1,59 pCt., R. N 0,020 pCt., Alb. 0,400 pCt. Stark wechselnde Oedeme der Füsse und Unterschenkel, deren Zunahme abends nach längerem Ausserbettsein erfolgt. Die Füsse und Unterschenkel sind abends dick, teigig angeschwollen. Daselbst Punktion.

21. 11. Oedempunktion. Ges. N 0,113 pCt., Alb. 0,600 pCt., R. N 0,016 pCt., NaCl 0,59 pCt. Gewichtszunahme seit 4 Wochen um 10 kg. Morgens geringe Oedeme an Füssen und Unterschenkeln, abends noch sehr starke Oedeme. Dieselben sind etwas weniger als vor 4 Wochen. Der Urin enthielt zu keiner Zeit Eiweiss.

Diagnose: Oedemkrankheit.

4. Pat. Hof., 28. 7. 1919 Oedempunktion. Ges. N 0,054 pCt., Alb. 0,187 pCt., Trockensubstanz 1,53 pCt., R. N 0,024 pCt., NaCl 0,65 pCt. Mittelstark ausgeprägte, ziemlich derbe Oedeme der unteren Extremitäten, der unteren Bauch- und Lendengegend. Aszites, geringes beiderseitiges pleuritisches Exsudat. Vergrösserte Leber. Temperatur um 38°. Im Harn eine Spur Eiweisstrübung. Pat. erbricht. Puls klein. Diurese um 60. Keine Beeinflussung durch Strophanthin.

2. 8. Oedempunktion. Ges. N 0,090 pCt., Alb. 0,280 pCt., Trockensubstanz 1,67 pCt., R. N 0,045 pCt., NaCl 0,65 pCt. Seit 29. 7. 20 g Harnstoff täglich. Keine Beeinflussung der Oedeme.

Diagnose: Polyserositis, Stauung im Gebiet der Vena cava inferior.

5. Pat. La., 9. 7. 1919 Oedempunktion. Ges. N 0,055 pCt., Alb. 0,187 pCt., Trockensubstanz 1,35 pCt., R. N 0,025, NaCl 0,62 pCt. Mittelstarke Oedeme beider Beine. Leichtes Oedem der Handrücken. Verbreiterung des Herzens nach rechts und links, namentlich rechts. Stauungsleber, Stauungsmilz, Aszites. Muss die Nacht über wegen starker Dyspnoe im Bett aufrecht sitzen. Oedempunktion erfolgt an dem Tag, wo unter Digitalismedikation eine starke Harnflut einsetzt, die die Oedeme innerhalb 3 Tagen ausserordentlich stark zum Schwinden bringt. Am 4. Tag plötzlicher Exitus.



Obduktionsbefund: Starke Sklerose der Kranzarterien und der Aortenklappen, Hypertrophie des linken Herzens mit geringer Dilatation; Hypertrophie und Dilatation der rechten Kammer und des rechten Vorhofs. Stauungsorgane.

Diagnose: Decompensatio cordis.

6. Pat. Pe., 9. 10. 1919 Oedempunktion. Ges. N 0,177 pCt., Alb. 0,881 pCt., R. N 0,036 pCt. Mittelstark entwickelte Oedeme an den Füssen, Unter- und Oberschenkeln, an den Handrücken; auch das Gesicht ist gedunsen. Oedem der abhängigen Rückenpartien. Blutdruck 205. Im Urin mässig viel Erythrozyten und Leukozyten. 1 pM. Eiweiss.

12. 10. Nach 2 Hungertagen, salzfreier Kost und Digipuratverabreichung starkes Schwinden der Oedeme. Jedoch noch starke Neigung zu Hautblutungen.

15. 10. wieder starke Zunahme der Oedeme, auch im Gesicht und an den Armen.

Diagnose: Diffuse Glomerulonephritis.

7. Pat. Feil. 4. 12. 1919. Oedempunktion. Ges. N 0,145 pCt., Alb. 0,462 pCt., R. N 0,071 pCt., NaCl 0,63 pCt. Gesicht stark gedunsen. Deutliche Oedeme an Füssen, Unter- und Oberschenkeln und in der Lendengegend. Im Urin starker Eiweissausfall. Blutdruck 150. Im Sediment mässig Leukozyten und Erythrozyten. Mässig granulierte Zylinder. Leichte Temperaturen. Konzentrationszahl 1018. Am 19. 12. Blutdruck 110. Seit dem 8. 10. Zunahme der Diurese und langsame Entwässerung. Vom 2. 12. ab langsamer Rückgang des Körpergewichts.

Diagnose: Akute Glomerulonephritis.

8. Pat. Schme., 19. 4. 1919 Oedempunktion. Ges. N 0,147 pCt., Alb. 0,55 pCt., R. N 0,058 pCt., NaCl 0,75 pCt. Nur mässig entwickeltes Oedem der Unterschenkel, wesentlich stärker ist dasselbe in der Kreuzbeingegend. Geringes Oedem des Gesichts und der Unterarme. Im Urin flockiger Eiweissausfall, wenige Erythrozyten und Leukozyten. Leichte Retention von N im Blute. Blutdruck 150.

26. 4. Seit 2 Tagen Harnstoff, Schwinden der Oedeme.

Diagnose: Diffuse akute Glomerulonephritis.

9. Pat. Sche., 14. 11. 1919 Oedempunktion. Ges. N 0,203 pCt., Alb. 1,125 pCt., Trockensubstanz 2,35 pCt., R. N 0,023 pCt., NaCl 0,62 pCt. Mässig ausgeprägte Oedeme an beiden Beinen, besonders an den unteren Innenflächen der Oberschenkel. Geringe Oedeme auch in den abhängigen Partien des Gesichts und der Arme. Blutdruck 128. Im Urin flockiger Eiweissausfall, mässig viel Erythrozyten. Das Körpergewicht ist innerhalb der letzten 7 Tage um 3 kg gestiegen. Wasserversuch 845 ccm. Ausscheidung von 1500.

15. 11. Sehr heftiges Nasenbluten. Fast ständig erhöhte Temperatur bis 38°. Aus dem Blute wurden Staphylokokken gezüchtet. Systolisches und diastolisches Geräusch am Herzen.

Diagnose: Staphylokokkensepsis, Endokarditis, herdförmige Nephritis.

10. Pat. Di., 8. 8. 1919 Oedempunktion. Ges. N 0,089 pCt., Alb. 0,237 pCt., Trockensubstanz 1,26 pCt., R. N 0,051 pCt., NaCl. 0,60 pCt. Mittelmässig entwickelte Oedeme an den Unterschenkeln. Herz nach beiden Seiten hin vergrössert; Aszites. Im Urin deutliche Eiweisstrübung. Auf Digitaliswirkung beginnt heute eine mächtige Diurese (6500), die 3 Tage anhält, unter völligem Verschwinden der Oedeme.

Diagnose: Nierensklerose, Decompensatio cordis.

11. Pat. Klei., 10. 11. 1919 Oedempunktion. Ges. N 0,041 pCt., Alb. 0,062 pCt., Trockensubstanz 1,234 pCt., R. N 0,031 pCt., NaCl 0,60 pCt. Herzinsuffizienz bei Aorten- und Mitralvitium, Stauungsödeme. Mässig entwickelte Oedeme beider Unterschenkel.

Diagnose: Decompensatio cordis bei Klappenfehler.



12. Pat. Schrei., 2. 8. 1919. Oedempunktion. Ges. N 0,022 pCt., NaCl 0,67 pCt., R. N 0,017 pCt., Alb. 0,031 pCt. Spärliche teigige Oedeme an den Fussrücken. Stark flockiger Eiweissausfall im Urin. Im Sediment wenig Leukozyten und Erythrozyten. Wenige Tage vor der Punktion noch deutliche Oedeme des Gesichts, der Bauchhaut und der Beine. Seit 1. 8. unter Diuretin Ansteigen der Diurese. Die Oedeme an den Füssen halten noch hartnäckig wochenlang an.

Diagnose: Abklingende, akute Glomerulonephritis.

13. Pat. Win., 14. 7. 1919 Oedempunktion. Ges. N 0,051 pCt., Alb. 0,025 pCt., R. N 0,047 pCt., NaCl 0,62 pCt. Endokarditis, Aorteninsuffizienz. Stark erweitertes rechtes und linkes Herz, Galopprhythmus. Beiderseitiges Pleuratranssudat, geringer Aszites.

Diagnose: Decompensatio cordis bei Klappenfehler.

14. Pat. Gu., 6. 11. 1919 Oedempunktion. Ges. N 0,025 pCt., Alb. 0,025 pCt., R. N 0,021 pCt., NaCl 0,59 pCt. Geringe Oedeme an den Knöcheln. Im Harn etwa $^1/_4$ pCt. Albumen; vereinzelte rote und weisse Blutkörperchen. Wenig granulierte Zylinder. Blutdruck 115 mm Hg.

Diagnose: Abklingende Glomerulonephritis.

Der Uebersicht halber wollen wir nun die Fälle in Tabelle I nach der Grösse der entwickelten Oedeme ordnen. Diese Gruppierung ist insofern nicht exakt, als ihr keine objektive Massmethode zu Grunde liegt, sondern das subjektive Urteil massgebend bleibt. Doch dürfte letzteres immerhin genau genug sein, um ungefähr das Richtige zu treffen. Besonders sei darauf hingewiesen, dass bei der Abschätzung der Grösse der Oedeme, deren Umfang lediglich an den Punktionsstellen, nämlich an den unteren Abschnitten der Oberschenkel, bezw. am Fussrücken berücksichtigt wurde, dass also für die Grösse des allgemein ausgebreiteten nephritischen Oedems einerseits, für den Umfang des Stauungsödems beim Herzkranken andererseits nur der Grad der ödematösen Schwellung der Beine massgebend war.

Betrachten wir nun die Tabelle I, so geht in einem Teil der Fälle der Grad der Ausbildung der Oedeme allerdings parallel der Grösse der Eiweissausscheidung in die Gewebe. Andererseits fallen bei näherer Betrachtung auch sofort eine Anzahl Ausnahmen auf. So ist im Falle „Sa.“ Nr. 2, der zu allen Zeiten der Untersuchung gleichstark, überaus mächtig entwickelte Oedeme aufwies, am 12. 8. 1919 und 29. 10. 1919 ein nur sehr niederer Eiweissgehalt vorhanden (0,062 pCt.), von einer Höhe, wie wir ihn auch bei gering entwickelten Oedemen beobachteten, während am 29. 11., wo die Oedeme, äusserlich betrachtet, einen vollkommen unveränderten Eindruck machten, der Eiweissgehalt einen Grad erreicht, der sich annähernd, wenn auch nicht vollständig, mit dem ähnlich umfangreicher Oedeme anderer Patienten deckte. Wie schon oben erwähnt, sprachen die Oedeme dieses Patienten weder auf Harnstoff, noch auf Diuretika der Purinreihe, noch auf Herzmittel an. Sollte in diesem Falle die schlechte Resorption der Oedeme wirklich zum wesentlichen Teil durch die Wasserbindung der geringen Eiweissmengen, wie sie am 12. 5. und 29. 10. konstatiert wurden, bedingt sein? Das ist höchst unwahrscheinlich. Denn kommt in diesem Falle dem Wasserbindungsvermögen des in den Gewebsmaschen liegenden Eiweisses eine massgebende Rolle



hinsichtlich der Resorption der Oedeme zu, dann ist nicht einzusehen, wie so trotz stark wechselnden Eiweissgehaltes die Grösse der Oedeme stets gleich bleibt. Es muss also in diesem Fall in allererster Linie die Schädigung der vitalen Funktion der Kapillarwandungen für das Bestehen des Oedems verantwortlich gemacht werden; wahrscheinlich auch das geschädigte Wasserausscheidungsvermögen der Niere selbst, infolge der vorhandenen chronischen diffusen Entzündung des Organs. Der „Albuminurie“ in die Gewebe sprechen wir hier nur eine untergeordnete Rolle hinsichtlich des Vorhandenseins der Oedeme zu.

Umgekehrt liegen die Verhältnisse im Falle „Sche“ Nr. 9. Hier handelt es sich nur um mittelmässig entwickelte Oedeme mit einem sehr hohen Eiweissgehalt. Würde bei diesem Patienten das Quellungsvermögen des Albumens der ausschlaggebende Faktor für die Grösse der Oedembildung sein, so müsste im Vergleich zu anderen Oedemkranken die Ausbildung des Oedems entschieden umfangreicher sein. Ein ähnliches Bild bietet der Fall „Pe“ Nr. 6, wo auch bei

Tabelle I. Fälle nach der Grösse der Oedeme geordnet.

Nr.	Name des Pat.	Datum 1919	Grösse der Oedeme	Eiweissgehalt in pCt.	NaCl-gehalt in pCt.	Rest-N-gehalt in pCt.	Trockensubstanz in pCt.	
1	Mü.	29. 3.	Sehr stark.	1,325	0,71	0,088	—	Nephropathia gravidarum + Glomerulonephritis.
2a	Sa.	12. 8.		0,059	0,63	0,039	—	
2b	„	29. 10.	Oedeme unverändert, sehr gross.	0,062	—	0,017	1,22	Chronisch diffuse Glomerulonephritis mit stark nephrotischem Einschlag.
2	„	29. 11.		0,487	0,63	0,030	1,709	
3a	Eul.	22. 10.	Sehr starke Oedeme.	0,400	0,65	0,020	1,59	Oedemkrankheit.
3	„	21. 11.	Oedem unverändert gross.	0,606	0,59	0,016	—	
4a	Ho.	28. 7.	Mittelgrosse feste Oedeme.	0,187	0,65	0,024	1,53	Polyserositis, Stauung im Gebiet der Vena cava inferior.
4	„	2. 8.	Oedeme unverändert.	0,280	0,65	0,045	1,67	Seit 3 Tagen wurden 20 g Harnstoff verabreicht.
5	La.	9. 7.	Mittelgrosses teigiges Oedem.	0,187	0,62	0,025	1,35	Decompensatio cordis.
6	Pe.	9. 10.	Mittelstarke Oedeme.	0,881	—	0,036	—	Diffuse Glomerulonephritis.
7	Feil.	4. 12.	Mittelmässig entwickeltes Oedem.	0,462	0,63	0,071	—	Diffuse akute Glomerulonephritis.
8	Schme.	19. 4.	Mässig entwickeltes Oedem.	0,550	0,75	0,058	—	„ „ „
9	Sche.	14. 11.	Mittelmässig grosse Oedeme.	1,125	0,62	0,023	2,35	Sepsis, herdförmige Glomerulonephritis.
10	Si.	8. 8.	„ „ „	0,237	0,60	0,051	1,26	Nierensklerose, Decompensatio cordis.
11	Klei.	10. 11.	Geringe feste Oedeme.	0,062	0,60	0,031	1,23	Decompensatio cordis bei Klappenfehler.
12	Schrei.	2. 8.	Spärlich teigige Oedeme.	0,031	0,67	0,017	—	Abklingende akute Glomerulonephritis.
13	Wi.	14. 7.	Geringe feste Oedeme.	0,025	0,62	0,047	—	Decompensatio cordis bei Klappenfehler.
14	Gu.	6. 9.	„ weiche „	0,025	0,59	0,021	—	Abklingende Glomerulonephritis.

nur mittelmässig grossen Oedemen ein sehr beträchtlicher Eiweissgehalt der Oedemflüssigkeit vorliegt Klinisch ist beiden Fällen die Neigung zu Hautblutungen gemeinsam. Es drängt sich deshalb unwillkürlich der Gedanke auf, dass bei diesen beiden Patienten eine besondere Durchlässigkeit der Gefässwandungen für Eiweiss besteht, ohne dass im selben Masse der Austritt von Wasser aus der Blutbahn in die Gewebsmaschen Schritt hält.

Wir sehen also, dass die Grösse des Oedems nicht immer parallel geht seinem Eiweissgehalt, dass in gewissen Fällen die Oedembildung eine ausserordentlich starke sein kann bei niederem Eiweissgehalt, und dass in diesen Fällen das Wasserbindungsvermögen des Eiweisses nicht eine wesentliche Ursache für die Ansammlung von Oedemflüssigkeit innerhalb der Gewebe bedeuten kann; auch die NaCl-Zahlen im Falle „Sa." Nr. 2 geben keine Möglichkeit der Erklärung, warum bei gleichstarken Oedemen das eine Mal geringer, das andere Mal grosser Eiweissgehalt vorhanden ist. Die Kochsalzzahlen sind am 12. 8. 1919 dieselben wie am 29. 11. 1919. Bei beiden Untersuchungen ist der NaCl-Gehalt 0,63 pCt. Die Wasserverbindung durch Salz kommt also als wesentlicher Faktor hier auch nicht in Frage. Auf der anderen Seite bieten gewisse Fälle von nur mässiger Oedembildung einen sehr hohen Eiweissgehalt dar, wobei die NaCl-Bestimmung keineswegs erhöhte NaCl-Zahlen aufzuweisen braucht (0,62 im Falle „Sche." Nr. 9).

In innigem Zusammenhang mit der Frage des Eiweissgehaltes der Oedemflüssigkeit steht die weitere Frage: wie verhält sich das spezifische Gewicht derselben bei den einzelnen Formen von Oedemen, Geht dasselbe parallel dem Eiweissgehalt und besteht ein gewisses Verhältnis zu der Grösse des Oedems. Nachfolgende Tabelle II möge über die diesbezügliche Frage Auskunft geben.

Tabelle II. Fälle nach dem Gewicht der Trockensubstanz geordnet.

Nummer	Datum 1919	Name des Pat.	Grösse der Oedeme	Trockensubstanz in pCt.	Albumen in pCt.	Rest-N in pCt.	Kochsalz in pCt.	
2a	29. 10.	Sa.	Sehr grosse Oedeme.	1,22	0,062	0,017	—	
11	10. 11.	Klei.	Geringe, derbe Oedeme.	1,23	0,062	0,031	0,60	
10	8. 8.	Si.	Mittelmässig grosse Oedeme.	1,20	0,237	0,051	0,60	
5	9. 7.	Sa.	Mittelgrosse, weiche, teigige Oedeme.	1,35	0,187	0,025	0,62	
4	28. 7.	Ho.	Mittelgrosses, festes Oedem.	1,53	0,187	0,024	0,65	
3	22. 10.	Eul.	Stark ausgeprägte Oedeme.	1,59	0,400	0,020	0,65	
4a	2. 8.	Ho.	Mittelgrosses, festes Oedem.	1,67	0,280	0,045	0,65	Seit 3 Tagen wurden tgl. 20 g Harnstoff gegeben.
2b	29. 11.	Sa.	Sehr grosse Oedeme.	1,709	0,487	0,030	0,63	
9	14. 11.	Sche.	Mittelmässig grosse Oedeme.	2,35	1,125	0,023	0,62	

Wir sehen daraus, dass in den von uns untersuchten Fällen der Trockengehalt der Oedemflüssigkeit im grossen ganzen parallel geht dem Albumengehalt, während der Salzgehalt, bemessen nach der NaCl-Konzentration, und der Rest Stickstoff keinen wesentlichen Einfluss auf das spezifische Gewicht auszuüben scheinen. Es ist direkt auffallend, wie



gleichmässig sich die Kochsalzzahlen verhalten im Gegensatz zum Albumengehalt. Eine Abhängkeit der NaCl-Konzentration von dem Eiweissgehalt der Oedeme vermögen wir bei den von uns untersuchten Fällen nicht zu konstatieren. Diese Erscheinung spricht nicht dafür, dass dem Eiweiss eine besondere kochsalzbindende Kraft zukommt, sie legt vielmehr die Vermutung nahe, dass in erster Linie die osmotischen Kräfte bestimmend für den Kochsalzreichtum der Oedeme sind.

Was nun die dritte uns interessierende Frage anbelangt, ob die Grösse der Albuminurie in die Gewebe unter Umständen von Einfluss ist auf die Resorptionsfähigkeit der Oedeme, so möchten wir hierzu folgendes bemerken: In Fällen von reinen Stauungsödemen auf dem Boden einer Herzinsuffizienz handelt es sich bei unserem Material nur um geringe bis mässig grosse Oedeme mit relativ niederem Eiweissgehalt. Mit Nachlassen der Zirkulationsstörung schwinden auch prompt die Oedeme, gleichgültig welchen Eiweissgehalt dieselben in der Analyse darboten.

Die Eiweisszahlen unserer Patienten mit reinen Stauungsödemen sind:

	Grösse der Oedeme:	Eiweissgehalt:
Nr. 5. La.	mittelgross, teigig	0,187 pCt.
Nr. 10. Si.	„	0,237 „
Nr. 11. Klei.	gering enwickeltes, jedoch deutliches Oedem	0,062 „
Nr. 13. Wi.	geringes Oedem	0,025 „

In allen vier Fällen setzte auf Bettruhe und Digitalisbehandlung unmittelbar die Ausschwemmung der Oedeme ein.

Einer besonderen Besprechung wert erscheint mir der Fall „Eul." Nr. 3. Dieser Patient litt an Oedemkrankheit und zeigte des Abends ausserordentlich stark angeschwollene Füsse, während am Morgen der Umfang derselben ein ganz wesentlich geringerer war. Die Eiweisszahlen sind, abends punktiert.

am 22. 10.	. . . . .	0,400 pCt.
„ 21. 11.	. . . . .	0,606 „

Trotzdem also der Eiweissgehalt ein relativ recht hoher ist, stellt derselbe kein Hindernis dar für die regelmässig in der Nacht vor sich gehende Ausschwemmung der Oedeme.

Daraufhinweisen wollen wir ferner, dass am 21. 11., wo die Oedeme der Beine schon etwas geringer waren als 4 Wochen vorher, der Eiweissgehalt sich erhöht zeigt. Auch in diesem Falle können wir nicht den Eindruck gewinnen, als ob der physikalisch-mechanischen Eigenschaft des in den Gewebsmaschen abgelagerten Eiweisses — seiner Quellungsfähigkeit und damit seinem Wasserbindungsvermögen — ein massgebender hemmender Einfluss auf die Resorption der Oedeme zukäme.

Auch in all den Fällen von Oedem, wo sich dasselbe auf dem Boden einer Glomerulonephritis oder einer Nephrose entwickelt hat, gelang es nicht, irgend welche prognostische Schlüsse zu ziehen, ob mit einer baldigen Resorption — mit oder ohne therapeutische Unterstützung — zu rechnen ist. Wir vermissten jeglichen Zusammenhang zwischen der



Resorptionsfähigkeit der Oedeme und ihrem prozentualen Eiweissgehalt. So tritt im Falle „Pe." Nr. 6 mit dem sehr hohen Eiweissgehalt von 0,88 pCt. schon nach 2 Tagen unter Hunger und Digipuratverabreichung ein kräftiges Schwinden der Oedeme ein, während die Oedeme im Falle „Sa." Nr. 2 mit dem niederen Eiweissgehalt von 0,062 pCt. und die geringe Knöchelödeme von Patient Nr. 12 „Schrei" mit einem kaum messbaren Eiweissgehalt jeder Therapie wochenlang hartnäckig trotzen. Bei der Patientin Nr. 12 „Schrei" handelt es sich um eine abklingende, akute, herdförmige Glomerulonephritis. Im Falle Nr. 7 „Feil" betrug der Albumengehalt der Oedemflüssigkeit 0,462 pCt. 4 Tage nach der Oedempunktion fällt der erhöhte Blutdruck plötzlich zur Norm ab unter gleichzeitiger Ausschwemmung der Oedeme. Im Falle Nr. 4 „Ho." wieder, dessen Oedeme einen Eiweissgehalt bei den verschiedenen Versuchen von 0,187 pCt. bzw. 0,280 aufweisen, ist monatelang weder durch Herzmittel, noch Diuretika eine Beseitigung der Oedeme zu erzielen.

Wir können uns deshalb auf Grund der gemachten Beobachtungen nicht überzeugen, dass es gerade das in den Gewebsmaschen abgelagerte Eiweiss ist, das für die Resorption der Oedeme von solch störender Wirkung ist, wie Eppinger vermutet.

Ferner finden die Vermutung Eppinger's, wonach die Resorptionsfähigkeit der Oedeme von dem Funktionszustand der Gewebszellen abhängig wären, durch unsere bisher vorliegenden Versuche keine Stütze. Wenigstens konnten wir in den Fällen, wo wir während der Oedemausschwemmung oder unmittelbar vor derselben die Oedemflüssigkeit analysierten, auf Grund der R. N-Zahlen (Fall La. Nr. 5, Eul. Nr. 3, Si. Nr. 10) nicht den Eindruck gewinnen, als ob ein vermehrter Eiweissabbau in den Geweben die Ursache für den Abstrom der Oedemflüssigkeit darstelle. Es soll jedoch die definitive Klärung dieser Frage noch nach anderer Richtung hin vorgenommen werden.

Fassen wir nun die Ergebnisse vorliegender Arbeit kurz zusammen, so besagen uns dieselben folgendes:

Bei einer Anzahl von Patienten mit Oedemen, namentlich bei solchen, wo es sich um kardial bedingte Transsudate handelt, geht der Eiweissgehalt ungefähr parallel mit der Grösse der Oedeme. Bei anderen Patienten wieder (bei allen Fällen mit Glomerulonephritis, Nephrose) war kein besonderer Zusammenhang zwischen Eiweissgehalt und der Grösse der entwickelten Oedeme zu erkennen. Auch gaben uns die Eiweisszahlen der in Resorption befindlichen Oedeme keinen Anhaltspunkt dafür, dass das in den Gewebsmaschen abgelagerte Eiweiss dem Abfluss der Oedeme ein derartiges Hindernis in den Weg legt, wie Eppinger vermutet.

Das spezifische Gewicht der von uns untersuchten Oedemflüssigkeiten stieg annähernd parallel ihrem Eiweissgehalt in die Höhe. Erwiesen sich die Oedeme als eiweissreich, so waren sie auch spezifisch schwer, gleichgültig welchen Umfang sie zeigten.

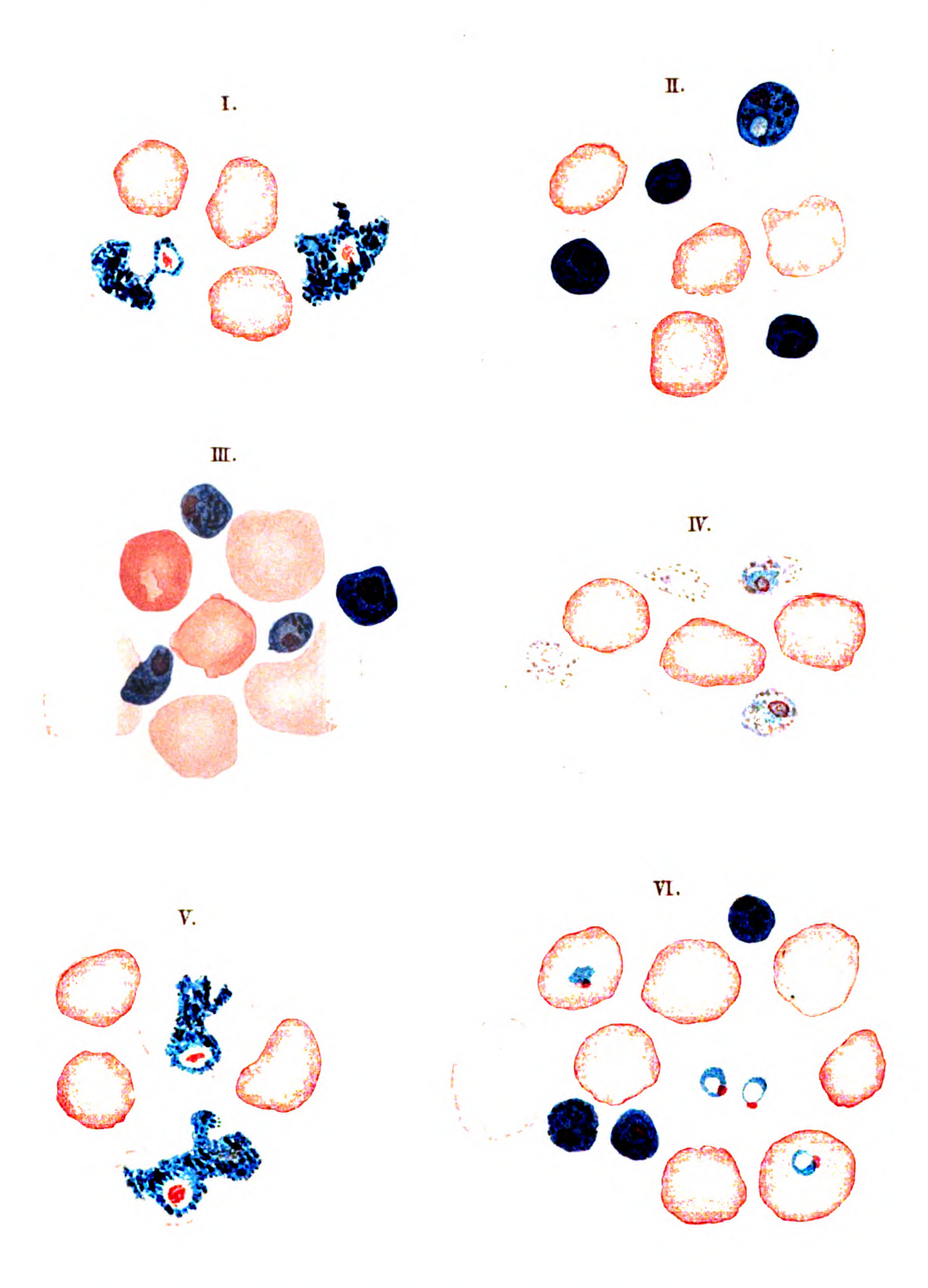
So komme ich nach all diesen Beobachtungen zur Ueberzeugung, dass für das Zustandekommen der Oedeme allein „die vitale Funktion"



der Kapillarendothelien von ausschlaggebender Bedeutung ist, während dem Eiweissgehalt der Gewebsmaschen dabei, wenigstens nach klinischen Beobachtungen, höchstens eine untergeordnete Rolle zukommt.

Anmerkung: Vorliegende Arbeit war bereits Ende 1919 abgeschlossen. Die seit dieser Zeit fortgeführten Untersuchungen berechtigen zu dem Schluss, dass der Eiweissgehalt der Oedemflüssigkeit in erster Linie von der vorliegenden primären Grunderkrankung abhängig ist. Glomerulo-Nephritiden zeigen im akuten Stadium auf der Höhe der Entwicklung weitaus den höchsten Eiweissgehalt, während Oedeme bei regressiven und degenerativen Prozessen und kardialer Herkunft nur mittlere und niedere Eiweisszahlen aufweisen. (Vgl. Beckmann — Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 135, H. 1 u. 2 —, der dieselbe Anschauung vertritt.)

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



I. Aus einer Tertianakultur vor der Bestrahlung: Normale Schizonten.
II. Aus derselben Kultur nach einstündiger Sonnenbestrahlung: Parasiten stark geschrumpft.
III. Aus derselben Kultur nach zweistündiger Sonnenbestrahlung: Austretende und ausgetretene Parasiten.
IV. Aus derselben Kultur nach dreistündiger Sonnenbestrahlung: Zerstörte Parasiten.
V. Kontrolle derselben Kultur ohne Bestrahlung nach drei Stunden: Normale Parasiten.
VI. Aus einer Kultur von Tertiana dupl. nach einstündiger Sonnenbestrahlung: Die Ringformen meist gut erhalten, die älteren Entwicklungsstadien stark geschrumpft und ausgetreten.

